

I.
ANWENDUNG DER SELEKTIVEN AMIDSPALTUNG
ZUR RACEMATSPALTUNG VON AMINOSÄUREN

II.
SYNTHESE UND REAKTIONEN VON
2-AMINO-1-AZETINEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
FRIEDRICH STIERLI
von Muri (AG)

Begutachtet von
Herrn PD Dr. H. Heimgartner
und
Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1986
Zentralstelle der Studentenschaft

I.

ANWENDUNG DER SELEKTIVEN AMIDSPALTUNG
ZUR RACEMATSPALTUNG VON AMINOSÄUREN

II.

SYNTHESE UND REAKTIONEN VON
2-AMINO-1-AZETINEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

FRIEDRICH STIERLI
von Muri (AG)

Begutachtet von
Herrn PD Dr. H. Heimgartner
und
Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1986
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Für Sonja, Nicolas
und meine lieben Eltern

Herrn PD Dr. H. Heimgartner, unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit entstand, danke ich herzlich für seinen unermüdlichen Einsatz, seine vorbildliche Betreuung und für seine vielfältige Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

ERSTER TEIL

ANWENDUNG DER SELEKTIVEN AMIDSPALTUNG ZUR RACEMATSPALTUNG VON AMINOSÄUREN

A. THEORETISCHER TEIL

Seite

1.	Einleitung	13
1.1.	3-Amino-2H-azirine	13
1.2.	Ausgewählte Reaktionen der 3-Amino-2H-azirine	15
1.2.1.	Reaktion mit Protonensäuren	15
1.2.2.	Reaktion mit Cyclopropanonen	17
1.2.3.	Reaktion mit Lewisäuren	18
2.	Problemstellung	20
3.	3-Dimethylamino-2H-azirine als Aminosäure-äquivalente	20
3.1.	Reaktion von 3-Amino-2H-azirinen mit Carbonsäuren	20
3.2.	Reaktion von 3-Amino-2H-azirinen mit N-acylierten Aminosäuren	22
3.3.	Selektive Amidspaltungen	23
3.3.1	Spaltung von Diamiden vom Typ <u>2</u>	24

	Seite
3.3.2. Spaltung von Triamiden vom Typ <u>11</u>	27
4. Anwendung der selektiven Amidspaltung zur Racematspaltung von Aminosäuren	32
4.1. Einleitung	32
4.2. Prinzip der Racematspaltung	37
4.3. Synthese der racemischen Aminosäuren	38
4.4. Synthese der Di- und Tripeptide	40
4.4.1. Bildung von 2-Imidazolin-5-onen	42
4.5. Trennung der diastereomeren Di- und Tripeptide	49
4.5.1. Konformations- und Konfigurationsbestimmung	54
4.6. Spaltung der Di- und Tripeptide	60
5. Zusammenfassung	62
 B. EXPERIMENTELLER TEIL	
1. Allgemeine Bemerkungen	64
2. Allgemeine Arbeitsvorschriften	66
3. Synthese der 3-Dialkylamino-2H-azirine <u>1</u>	69
4. Synthese der Diamide <u>2</u>	69
5. Synthese der acylierten Aminosäuren	71
a) durch Acylierung von Aminosäuren	71
b) durch selektive Amidspaltung der Diamide <u>2</u>	75

	Seite
c) durch selektive Amidspaltung der optisch reinen Dipeptide <u>11</u>	77
6. Synthese der Dipeptide <u>11</u>	78
a) durch Kopplung von N-Acylaminosäuren <u>10</u> mit 3-Amino-2H-azirinen <u>1</u>	78
b) durch Kopplung von N-Acylaminosäuren <u>10</u> mit (L)-Phenylalanin-N(CH ₃) ₂	82
7. Synthese der N-Acylaminosäuremethylester <u>12</u> durch selektive Amidspaltung	95
8. Synthese der N-Acyldipeptide <u>14</u> durch selektive Amidspaltung	99
9. Synthese der 5,5-disubstituierten Hydantoine <u>15</u>	102
10. Synthese der α,α -disubstituierten Aminosäuren <u>16</u>	104
11. Synthese der 4-Alkyl-4-methyl-2-imidazolin-5-one <u>21</u>	106
 C. NUMERIERUNG DER SUBSTANZEN	 111
 D. LITERATURVERZEICHNIS	 113

ZWEITER TEIL

SYNTHESE UND REAKTIONEN VON 2-AMINO-1-AZETINEN

A. THEORETISCHER TEIL

	Seite
1. Einleitung	119
1.1. 2-Amino-1-azetine	119
1.2. Reaktionen von 2-Amino-1-azetinen	121
2. Additionsreaktionen von 2-Amino-1-azetinen mit Cyclopropanonen	123
2.1. Problemstellung	123
2.2. Eigene Arbeiten	126
2.3. Diskussion	133
3. Zink-Komplexe von 2-Amino-1-azetinen	137
4. Vergleich zwischen 3-Amino-2H-azirinen und 2-Amino-1-azetinen	140
5. Zusammenfassung	143

	Seite
B. EXPERIMENTELLER TEIL	
1. Allgemeine Bemerkungen	144
2. Synthese der 2-Amino-1-azetidine	144
3. Synthese der Azeto(1,2-a)pyrrole <u>16</u> , <u>18</u> und <u>20</u>	144
4. Synthese der 2,2-Dimethyl-3-((Z)-2',3'-diphenyl- acrylamido)-propionsäure-dimethylamide (<u>19</u>)	147
5. Hydrolyse der Azeto(1,2-a)pyrrole <u>16</u> , <u>18</u> und <u>20</u>	149
6. Synthese der Bis(2-amino-1-azetin-N ¹)dibromo- zink-Komplexe	153
C. LITERATURVERZEICHNIS	154

ERSTER TEIL

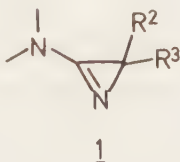
ANWENDUNG DER SELEKTIVEN AMIDSPALTUNG ZUR RACEMATSPALTUNG VON AMINOSAEUREN

A. THEORETISCHER TEIL

1. EINLEITUNG

1.1. 3-Amino-2H-azirine

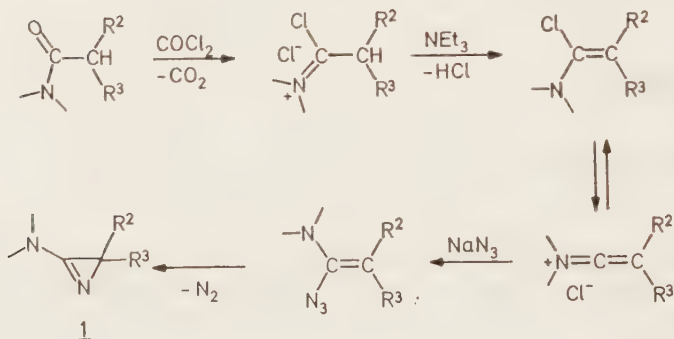
Bei 3-Amino-2H-azirinen 1 handelt es sich um cyclische dreigliedrige Amidine mit einer endocyclischen C,N-Doppelbindung und einem Aminosubstituenten in Stellung 3. Bei den meisten bekannten Vertretern ist die Aminogruppe disubstituiert; bis auf einige wenige Beispiele handelt es sich auch bei R^2 und R^3 um Alkyl-, Alkenyl- oder Arylsubstituenten.



Die Chemie von 2H-Azirinen, deren erste Vertreter 1970 von Rens und Ghosez¹⁾²⁾ beschrieben wurden, ist in den letzten Jahren eingehend untersucht worden. Die hohe Ringspannung des Dreirings, die in der Grössenordnung von etwa 200 kJ/Mol liegen dürfte, verleiht diesen Heterocyclen eine vielseitige Reaktivität und macht sie sowohl aus synthetischer und mechanistischer als auch aus theoretischer Sicht zu interessanten Verbindungen (siehe³⁾ und darin zitierte Literatur).

Der wichtigste Zugang zu diesen Vertretern kleiner Ringe ist in Schema 1 dargestellt. Die Gesamtausbeuten dieser auch in grossem Massstab durchführbaren Synthesen können 70-80% betragen. Daneben sind noch weitere Synthesen bekannt, deren Variationsmöglichkeiten jedoch relativ gering sind³⁾.

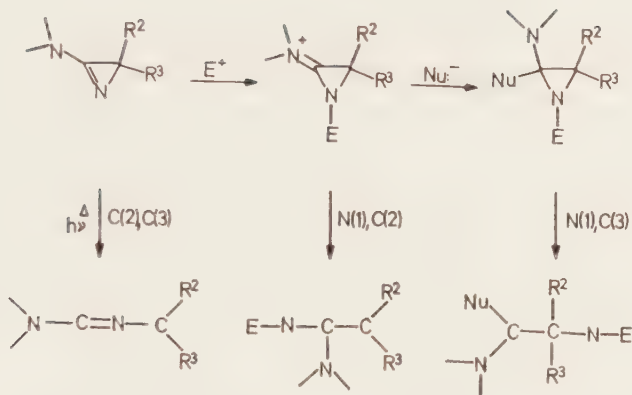
Schema 1



Die chemische Reaktionsfähigkeit der 3-Amino-2H-azirine wird vor allem durch die hohe Ringspannung, sowie die Reaktivität der nicht isomerisierbaren C,N-Doppelbindung und die Basizität des Ringstickstoffatoms ($\text{pK}_b=7,1$ für $\text{R}^2, \text{R}^3=\text{CH}_3$) geprägt. Mit Ausnahme der Umsetzung von 1 mit Palladium-Komplexen⁴⁾⁵⁾ oder mit Zinkbromid⁶⁾ (siehe auch Kap. 1.2.3) verlaufen daher alle Reaktionen unter Spaltung einer der drei Ringbindungen⁷⁾ (Schema 2; vgl. auch 8).

Photolyse und Thermolyse von 1 führt zur Spaltung der C(2),C(3)-Bindung, mit Elektrophilen werden Iminiumaziridine als Zwischenprodukte gebildet, die eine Spaltung der N(1),C(2)-Bindung eingehen oder in Gegenwart von genügend guten Nucleophilen zu Aziridinen weiterreagieren, die eine Ringöffnung zwischen N(1) und C(3) erleiden. Dabei werden die in Schema 2 gezeigten Atomsequenzen als Synthone für den Aufbau von Heterocyclen zur Verfügung gestellt.

Schema 2



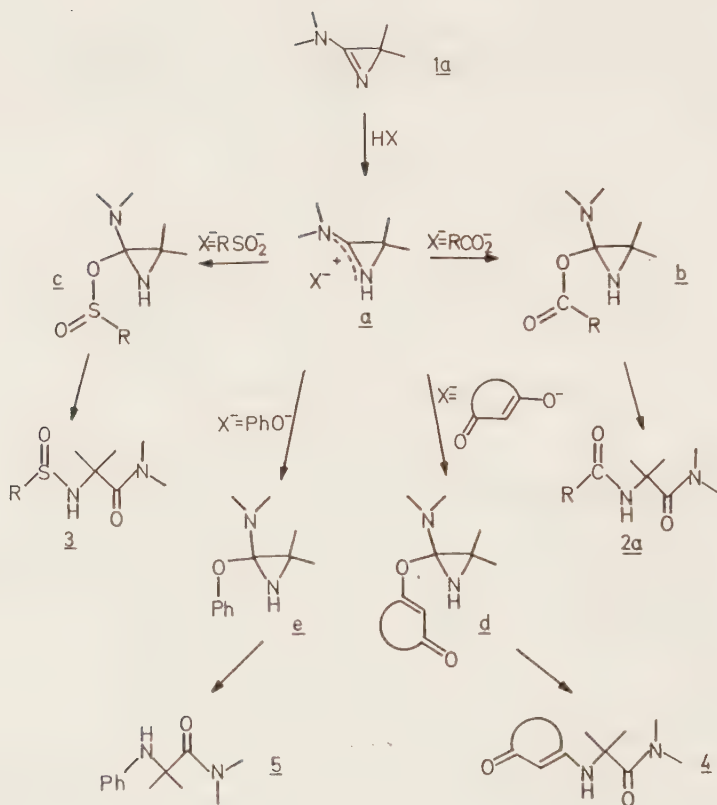
1.2. Ausgewählte Reaktionen der 3-Amino-2H-azirine

Im Folgenden soll aus der Vielzahl von Reaktionen, die 3-Amino-2H-azirine eingehen können, einige ausgewählt werden, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit von Interesse sind.

1.2.1. Reaktion mit Protonensäuren

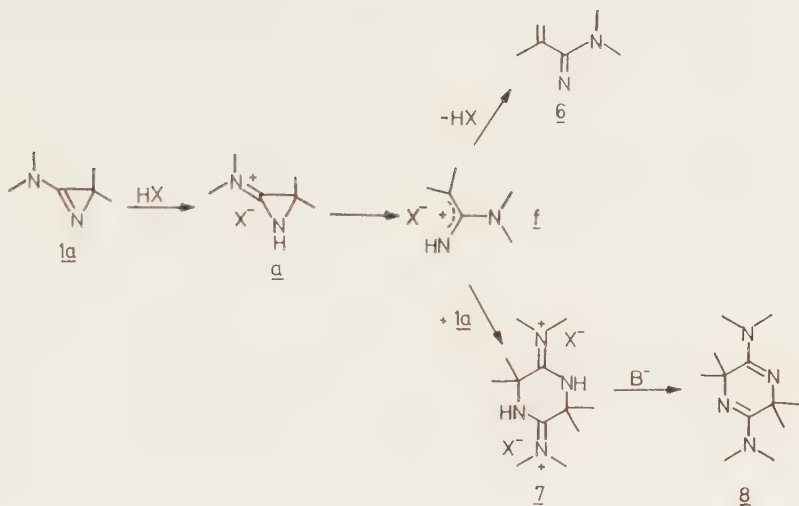
Carbonsäuren, Sulfinsäuren, enolisierbare cyclische 1,3-Diketone und saure Phenole reagieren mit dem 3-Amino-2H-azirin 1a unter Spaltung der N(1),C(3)-Bindung zu (1:1)-Addukten⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾. Primär wird dabei (1a) zum Azirinium-Kation a protoniert und in einem zweiten Schritt erfolgt die Addition des Carboxylat-, Sulfinat-, Enolat- oder Phenolat-anions. Die so entstandenen Aminoaziridine b, c, d bzw. e lagern sich unter Spaltung der ursprünglichen N(1),C(3)-Bindung zu den Produkten 2, 3, 4 bzw. 5 um (Schema 3).

Schema 3



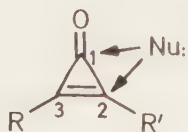
In Gegenwart starker Säuren wie z.B. HCl , $HClO_4$ usw., deren konjugierte Basen schwache Nucleophile sind, lagert sich das Aminoazirinium-Kation a unter Spaltung der ursprünglichen N(1),C(2)-Bindung zum 2-Amino-1-aza-allylkation f um. Durch Abspaltung eines Protons bildet sich das Acrylamidin 6 oder f reagiert mit einem weiteren Molekül 1a zum Iminium-Salz 7, aus welchem durch Behandlung mit Base das 3,6-Dihydropyrazin 8 freigesetzt wird¹⁰⁾ (Schema 4).

Schema 4



1.2.2. Reaktion mit Cyclopropanonen

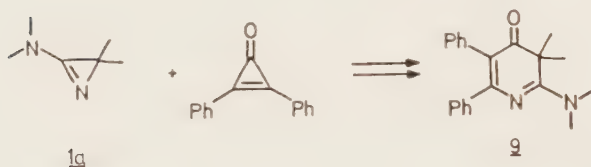
Cyclopropanone reagieren als Elektrophile mit einer Reihe von Nucleophilen unter Ringöffnung¹²⁾. Dabei kann der nucleophile Angriff prinzipiell an C(1) des Cyclopropanons ("Carbonyl-Typ") oder an C(2) ("Michael-Typ") erfolgen.



Gut untersucht sind die Reaktionen von Cycloproponen mit Enaminen¹²⁾, Iminen¹³⁾, Amidinen¹⁴⁾, Guanidinen¹⁵⁾ und 2-Amino-1-azetinen (siehe¹⁶⁾ und Kapitel 2.1 im 2. Teil dieser Arbeit).

Bei der Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1a) mit Diphenylcycloproponon (Schema 5) in Aether bei Raumtemperatur entsteht in 70% das 4(3H)-Pyridon 9¹⁷⁾.

Schema 5



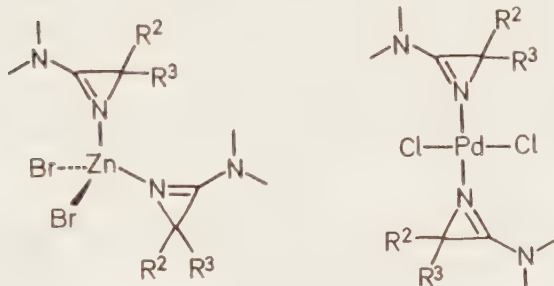
Der Bildungsmechanismus für das 4(3H)-Pyridon 9, der einem "Michael-Typ" folgt, ist in Kapitel 2.1 (2. Teil dieser Arbeit) genauer beschrieben.

1.2.3. Reaktion mit Lewissäuren

Wie in einer Reihe von Arbeiten gezeigt wurde, (vgl. die in⁷⁾ zit. Lit.) reagieren 3-Amino-2H-azirine mit Elektrophilen, wobei das Ringstickstoffatom des Azirins als Nucleophil wirkt. Es ist daher nicht verwunderlich, dass 1 auch mit Lewissäuren vom Typ MeX_2 reagiert. Dabei ist es gelungen, mehrere Metallkomplexe der 3-Amino-2H-azirine zu isolieren⁴⁾⁵⁾. Ueber die Struktur der Ubergangsmetallkomplexe kann mit Hilfe der spektralen Daten nur wenig Information gewonnen werden. Durch Röntgen-Kristallstrukturanalysen konnte aber gezeigt werden, dass 3-Amino-2H-azirine mit

Zinkhalogeniden wie erwartet tetraedrische Komplexe bilden^{18)*}), während die entsprechenden Palladium-Komplexe planar sind und die Liganden trans-Konfiguration aufweisen (Schema 6).

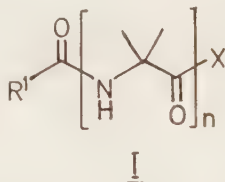
Schema 6



*) Tetraedrische Komplexe konnten auch für andere Amine bewiesen werden. (Vgl. dazu ⁵⁾ und dort zitierte Literatur, sowie die vorliegende Arbeit, Kap. 3 im 2. Teil dieser Arbeit).

2. PROBLEMSTELLUNG

Wie in Kapitel 1.2.1 gezeigt wurde, reagieren 3-Amino-2H-azirine 1 glatt mit Carbonsäuren^{*)}; so führt die Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1a) mit Carbonsäuren schon unterhalb Raumtemperatur, in nahezu quantitativer Ausbeute, zu Diamiden des Typs 2. Durch die Möglichkeit der selektiven Umfunktionalisierung der terminalen Dimethylamidgruppe ("selektive Amidspaltung") in Verbindungen des Typs I ($X=N(CH_3)_2$) zu Carbonsäuren ($X=OH$) (vgl. Kap. 3.3 und darin zitierte Lit.) und nachfolgender Umsetzung mit 1a, ist es gelungen, Aib-derivate in ausgezeichneten Ausbeuten herzustellen (vgl.¹⁹⁾ und darin zitierte Lit.).



In den folgenden Kapiteln soll diese Reaktionsfolge verallgemeinert und auf weitere 3-Amino-2H-azirine ausgedehnt werden.

Die in Kapitel 4 beschriebene Racematspaltung von Aminosäuren beruht auf einer Anwendung der selektiven Amidspaltung, sowie auf der Tatsache, dass epimere Peptide oft sehr verschiedene chromatographische Eigenschaften aufweisen.

3. 3-DIMETHYLAMINO-2H-AZIRINE ALS AMINOSÄURE-ÄQUIVALENTE

3.1. Reaktion von 3-Amino-2H-azirinen mit Carbonsäuren

Wie schon unter 1.2.1 erwähnt wurde, führt die Umsetzung von 3-Amino-2H-azirinen 1 mit Carbonsäuren schon bei Raumtemperatur zu

*) Mit zumeist guten Ausbeuten verlaufen auch Reaktionen mit polyfunktionellen Carbonsäuren und Thiocarbonsäuren¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾.

Diamiden vom Typ 2. Der Bildungsmechanismus ist in Schema 7 wiedergegeben.

Schema 7

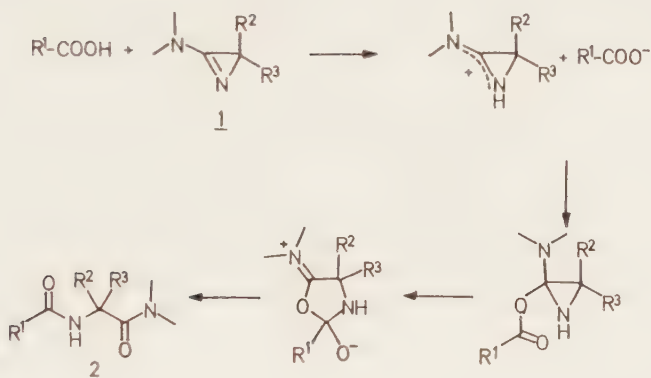


Tabelle 1

Carbonsäure R^1	Azirin R^2 R^3		Reaktionszeit (Std.)	Produkt <u>2</u> ^{*)}	Ausbeute %
Ph	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	15	<u>bf</u>	93
PhCH_2	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	15	<u>cf</u>	96
Ph	CH_3	$\text{CH}=\text{CH}_2$	15	<u>bb</u>	83
CH_2Ph	CH_3	CH_3	12	<u>ca</u>	86 ²²⁾
Ph	CH_3	CH_3	12	<u>ba</u>	79 ²²⁾

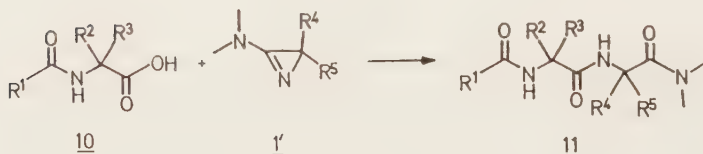
*) Für die Numerierung der Verbindungen vgl. Anhang C (Systematische Numerierung).

In Tabelle 1 sind einige Umsetzungen von Carbonsäuren mit 1 zusammengestellt. Dazu wurde pro mmol Carbonsäure 1mmol des Azirins in 5-10ml absolutem Acetonitril oder Aether zugegeben und das Reaktionsgemisch wenige Stunden bei Raumtemperatur (RT.) gerührt. Dabei kristallisierte in den meisten Fällen das Produkt vom Typ 2 direkt aus der Reaktionslösung aus. (Ausführliche Beschreibung der Synthese von 2bf, 2cf und 2bb im experimentellen Teil).

3.2. Reaktion von 3-Amino-2H-azirinen mit N-acylierten Aminosäuren

Analog zu den in Kapitel 3.1 beschriebenen Reaktionen verlaufen auch die Umsetzungen von 3-Amino-2H-azirinen 1 mit N-acylierten Aminosäuren 10 zu den N-acylierten Dipeptiden 11 (Schema 8).

Schema 8



Wie aus Schema 8 ersichtlich ist, wurde mit dieser Reaktion die ursprünglich N-acylierte Aminosäure um eine weitere α,α -disubstituierte Aminosäure verlängert. Somit hat sich ein neuer Zugang zu Dipeptiden mit ungewöhnlichen Substitutionsmustern eröffnet, die mit klassischen Kopplungsmethoden²³⁾ wegen der sterischen Hinderung der disubstituierten Aminosäure oft nur mit schlechten Ausbeuten zugänglich²⁴⁾ sind.

In Tabelle 2 sind einige Umsetzungen von N-Acylaminosäuren 10 mit 3-Amino-2H-azirinen 1' aufgeführt. Dabei wurde jeweils 1mmol der N-acylierten Aminosäure in ca. 10ml absolutem Acetonitril mit 1mmol Azirin während 3-4 Stunden bei RT. gerührt, wobei das N-acylierte Dipeptid meist aus der Reaktionslösung auskristallisierte.

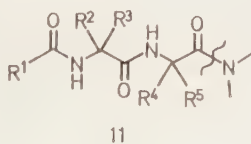
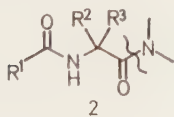
Tabelle 2

N-Acyl-aminosäure				Azirin		Ausbeute an	
<u>10</u>	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	<u>11</u>	(%)
<u>ac</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>p</u>	94
<u>da</u>	OCH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	<u>q</u>	89
<u>ad</u>	CH ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₃	CH ₃	CH ₃	<u>r</u>	46 ^{a)}
<u>ae</u>	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₂) ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	<u>s</u>	94
<u>ca</u>	CH ₂ Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	<u>t</u>	95 ¹⁹⁾

- a) Die geringe Ausbeute ist möglicherweise auf die sterische Hinderung der t-Butylgruppe von 10ad zurückzuführen.

3.3. Selektive Amidspaltungen

Wie leicht einzusehen ist, sind die in Kapitel 3.1 und 3.2 vorgestellten Kopplungsmethoden von Carbonsäuren resp. N-acylierten Aminosäuren mit 1 zu N-acylierten Aminosäuredimethylamiden 2 resp. zu geschützten Dipeptiden 11 nur dann von grösserem Interesse, wenn sich die terminale Amidgruppierung selektiv spalten oder umfunktionalisieren lässt.



Im Folgenden sollen nun einige Methoden zur selektiven Amidspaltung aufgezeigt werden.

3.3.1. Spaltung von Diamiden vom Typ 2

a) Saure Spaltung in Alkoholen oder Wasser (Methode a):

Beim Einleiten von getrocknetem HCl-Gas in eine äthanolische Lösung ($R=C_2H_5$) des Diamides 2ba ($R^1=Ph$; $R^2, R^3=CH_3$)⁹⁾ erwärmte sich das Gemisch auf ca. 50°. Dabei bildete sich in einer Ausbeute von 96,5% 2-Benzoylamino-2-methylpropionsäure-äthylester (12ba)²⁵⁾.

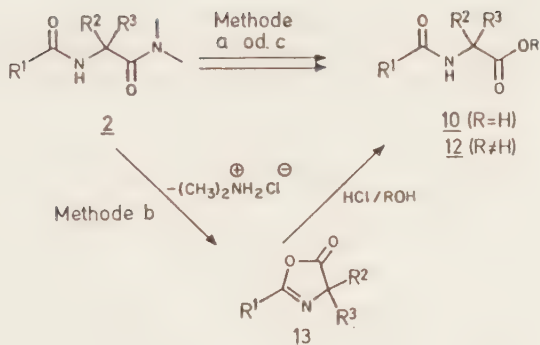
In analoger Weise reagierte 2ba in einem (1:2)-Gemisch von Acetonitril/Wasser ($R=H$) bei 70° zu 2-Benzoylamino-2-methylpropionsäure (10ba) in 85% Ausbeute²⁵⁾.

Da ' aufgrund der beobachteten Selektivität und der Reaktionsbedingungen (im Fall für $R=C_2H_5$) die Reaktion nicht auf einer direkten Aethanolyse des Diamids 2ba beruhen kann, lag die Vermutung nahe, dass die Reaktion primär über die Stufe eines 2-Oxazolin-2-ons (Azlacton) 13ba verläuft.

Von 2-Oxazolin-5-onen ist bekannt, dass sie unter sauren Bedingungen von Nucleophilen glatt geöffnet werden. Die Bildung von 2-Oxazolin-5-onen aus N-Acyl-aminosäuren ist ebenfalls bekannt, sofern die Carboxyl-OH-gruppe in eine gute Abgangsgruppe überführt wird. Dies geschieht z.B. bei der Umsetzung mit Acetanhydrid oder Dicyclohexylcarbodiimid usw.²⁶⁾.

Die oben angestellte Vermutung, dass die saure Spaltung des Diamids 2ba über ein 5-Oxazolin-5-on 13 als reaktive Zwischenstufe verläuft, konnte beim Arbeiten in nicht-nucleophilen Lösungsmitteln bestätigt werden¹⁹⁾.

Schema 9



b) Saure Spaltung in Toluol (Methode b):

Wurde durch eine Suspension von 2ba in absolutem Toluol bei 80-90° während 5 Min. ein kräftiger Strom von getrocknetem HCl-Gas geleitet, so bildete sich Dimethylamin-hydrochlorid als farbloser Niederschlag. Nach Filtration und Abdampfen des Lösungsmittels wurde 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (13ba) in einer Ausbeute von 90% erhalten²⁵⁾.

Umsetzung von 13ba mit äthanolischer Salzsäure lieferte wiederum 2-Benzoylamino-2-methylpropionsäure (10ba). Durch Variation von R¹ konnte der eben aufgezeigte Reaktionsverlauf verallgemeinert werden²⁵⁾.

c) Basische Spaltung (Methode c):

Erhitzen einer Lösung von 2ba in wässrigem Aethanol und 10 Äquivalenten Kaliumhydroxyd während 3-4 Stunden unter Rückfluss lieferte nach Aufarbeitung (siehe experimenteller Teil) 2-Benzoylamino-2-methylpropionsäure (10ba) in 91% Ausbeute.

Alle Versuche, Diamide vom Typ 2 in Bariumhydroxyd/Methanol²⁷⁾ zu spalten, verliefen entweder mit schlechten Ausbeuten oder, sobald die Reaktionszeiten verlängert wurden, nicht selektiv.

In Tabelle 3 sind einige selektive Spaltungen von Diamiden des Typs 2 aufgeführt:

Tabelle 3

<u>2</u>	R ¹	Diamid R ²	R ³	Methode ^{*)}	Produkt R	Ausbeute %
<u>bf</u>	Ph	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	a	<u>12bf</u> CH ₃	94
<u>cf</u>	PhCH ₂	"	"	a	<u>12cf</u> CH ₃	95
<u>ca</u>	"	"	CH ₃	a	<u>10ca</u> H	97 ²²⁾
<u>ca</u>	"	"	"	a	<u>12ca</u> CH ₃	96 ²²⁾
<u>ca</u>	"	"	"	c	<u>10ca</u> H	95
<u>ba</u>	Ph	"	"	a	<u>10ba</u> H	85 ²²⁾
<u>ba</u>	"	"	"	a	<u>12ba</u> C ₂ H ₅	97 ²²⁾
<u>ba</u>	"	"	"	b	<u>13ba</u> ---	90 ²²⁾
<u>ba</u>	"	"	"	c	<u>10ba</u> H	97
<u>bn</u>	"	H	Ph	c	<u>10bn</u> H	99

*)

Methode a: saure Spaltung in Alkoholen oder Wasser

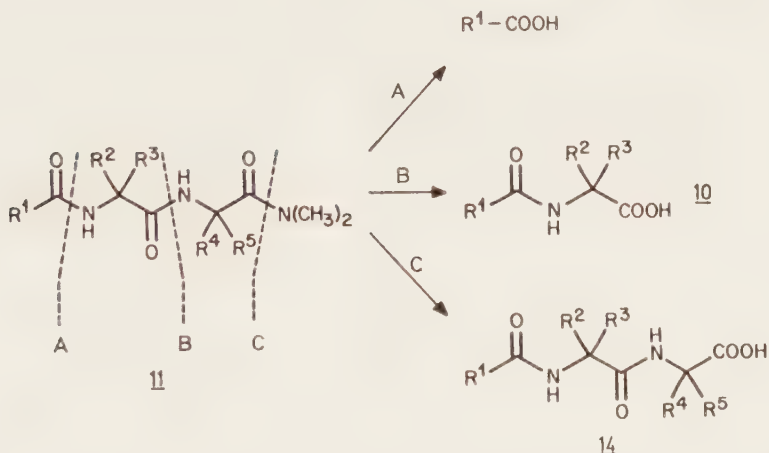
" b: saure Spaltung in Toluol

" c: basische Spaltung

3.3.2. Spaltung von Triamiden vom Typ 11

Wie aus Schema 10 ersichtlich ist, sind bei Hydrolysen der Triamide vom Typ 11 im Prinzip drei Amidspaltungen möglich, die zu den skizzierten Carbonsäuren führen.

Schema 10



Je nach Problemstellung ist aber nur ein bestimmter Spaltungstyp erwünscht. Ist man z.B. an einer Kettenverlängerung interessiert, die zu einem Tri- oder Polypeptid führt, so sollte selektiv die endständige Dimethylaminogruppe abgespalten werden (Spaltung C); vgl. dazu¹⁹⁾).

Die Anwendung der selektiven Spaltung vom Typ B) zur Racematspaltung wird im folgenden Kapitel besprochen.

Werden dieselben Methoden verwendet, die bei der Spaltung von Diamiden 2 zum Erfolg führten (vgl. Kapitel 3.3.1), so werden die folgenden Spaltungen beobachtet:

a) Saure Spaltung in Methanol:

Durch eine Lösung des Triamids 11 ($R^4=H$, $R^5=CH_2Ph$) in absolutem Methanol wurde während 4 Minuten trockenes HCl so eingeleitet, dass die Reaktionslösung sich zum Sieden erwärmte. Nach zweistündigem Rühren bei 90° und Aufarbeitung (siehe experimenteller Teil) erhielt man das Spaltungsprodukt 12 in 70-95% Ausbeute (Tabelle 4).

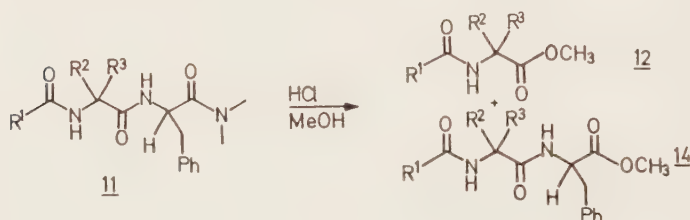


Tabelle 4

<u>11</u>	R^1	R^2	R^3	Ausbeute an		
				<u>12</u>	%	<u>14</u>
<u>ad</u>	CH ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₃	<u>ad</u>	92	--
<u>af</u>	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	<u>af</u>	96	--
<u>ae</u>	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₂) ₂	<u>ae</u>	95	--
<u>bg</u>	Ph	Ph	CH ₃	<u>bg</u>	98	--
<u>bm</u>	Ph	H	CH ₂ Ph	<u>bm</u>	70	15

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, wurde nur im Falle von 11bm ein Spaltungsprodukt vom Typ 14 in einer Ausbeute von 15% erhalten. Alle andern Spaltungen verliefen selektiv nach Typ B) unter Abspaltung von Phenylalanin-dimethylamid.

Die acylierten Aminosäuremethylester 12 liessen sich problemlos mit KOH in wässrigem Aethanol in die entsprechenden acylierten Aminosäuren 10 überführen.

b) Spaltung in wässriger Säure:

In analoger Weise wie die Methylester 12 sind die entsprechenden acylierten Aminosäuren 10 direkt zugänglich, indem die Abspaltung mit HCl in wässrigem Acetonitril (Methode A) (für $R^2, R^3 \neq H$) durchgeführt wird. Im Fall von R^2 oder $R^3 = H$ wurde das Triamid 11 in der Bombe bei $65-70^\circ$ während 15 Stunden mit 13% Bromwasserstoff in einer mit Wasser gesättigten Nitromethanlösung (Methode B) behandelt. Die Ergebnisse dieser Spaltung sind in Tabelle 5 aufgeführt.

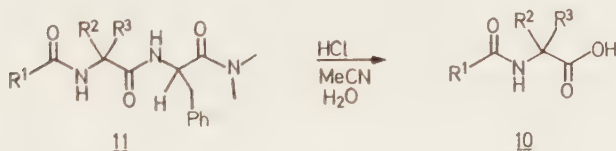


Tabelle 5

<u>11</u>	R^1	R^2	R^3	Ausbeute an		
				Methode	<u>10</u>	%
<u>ac</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	A	<u>ac</u>	90
<u>bg</u>	Ph	Ph	CH ₃	A	<u>bg</u>	93 ^{a)}
<u>al</u>	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	B	<u>al</u>	94

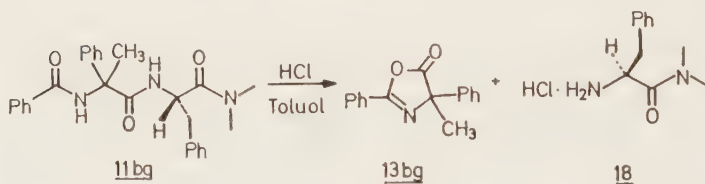
a) Durchführung und spektrale Daten sind in ¹⁹⁾ beschrieben.

Die Triamide 11ad-11af mit $R^1=CH_3$ liessen sich ebenfalls mit dieser Methode spalten, doch kristallisierten die Säuren bei der Aufarbeitung sehr schlecht aus, so dass der Weg via den Methylester 12 und anschliessende Verseifung vorzuziehen ist.

c) Saure Spaltung in Toluol:

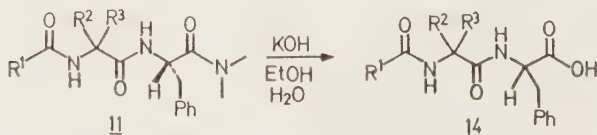
Wurde durch eine Suspension des Triamids 11 in absolutem Toluol bei $80-90^\circ$ während 5 Minuten ein kräftiger Strom von trockenem HCl-Gas geleitet, so konnte nach wasserfreier Aufarbeitung in 90-95% Ausbeute das entsprechende 2-Oxazolin-5-on 13 isoliert werden. Ein Beispiel^{*)} ist in Schema 11 wiedergegeben.

Schema 11



d) Basische Spaltung mit KOH in 50proz. Aethanol:

Wurde eine Lösung von 11 in wässrigem Aethanol mit 10 Äquivalenten Kaliumhydroxid während 2-4 Stunden unter Rückfluss erhitzt, so erhielt man nach Aufarbeitung (siehe experimenteller Teil) in 90-95% Ausbeute ein N-Acyl-dipeptid 14 (Tabelle 6).



^{*)} Weitere Beispiele sind in¹⁹⁾ aufgeführt.

Tabelle 6

<u>11</u>	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute an <u>14</u>	%
<u>ae</u>	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₂) ₂	<u>ae</u>	90
<u>cm</u>	CH ₂ Ph	H	CH ₂ Ph	<u>cm</u>	93
<u>bg</u>	Ph	CH ₃	Ph	<u>bg</u>	94 ^{a)}

- a) Wurde die Spaltung mit optisch reinem 11bg durchgeführt, so epimerisierte der Phenylalanin-Teil. Nach Ablauf der Reaktion (d.h. nach 2¹/₂ Stunden) betrug das Diastereomerenverhältnis 83/17^{*)}. Die Amidspaltung von optisch reinem 11bg lieferte nach 3¹/₂ Stunden ein Diastereomerenverhältnis von 69/31.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die Verwendung von 3-Amino-2H-azirinen die Möglichkeit besteht Peptide mit α,α -disubstituierten Aminosäuren in guten Ausbeuten zu synthetisieren, die auf herkömmlichen Wegen nur schwer zugänglich sind.

Durch selektive Amidspaltung (in saurem oder basischem Milieu) ist es nun möglich, in Polyamiden (Peptiden) gezielt eine bestimmte Amidbindung zu spalten. So lässt sich z.B. für Kettenverlängerungen, selektiv die endständige Amidbindung spalten, während für eine Racematspaltung (vgl. dazu Kap. 4) in einem Dipeptid selektiv die mittlere Amidbindung gespalten werden kann (vgl. Kap. 3.3.2).

*) Das Diastereomerenverhältnis konnte aufgrund der unterschiedlichen Signallagen der α -Methylgruppe R³ des Diastereomerenpaares 14m im ¹H-NMR-Spektrum (α -CH₃=1,87 ppm resp. 2,03 ppm) bestimmt werden.

4. ANWENDUNG DER SELEKTIVEN AMIDSPALTUNG ZUR RACEMATSPALTUNG VON AMINOSÄUREN

4.1. Einleitung

Alle α -Aminosäuren ausser Glycin besitzen ein asymmetrisches α -C-Atom und kommen deshalb in zwei stereoisomeren Formen als L- oder D-Aminosäure vor. Eigenartigerweise hat sich die Natur fast ausschliesslich für die L-Form entschieden^{*)}. Proteine enthalten z.B. nur L-Aminosäuren als Bausteine. Wir leben daher von der Stereochemie her sozusagen in einer "linkslastigen" Welt. α -Aminosäuren mit der "unnatürlichen" D-Konfiguration sind jedoch wiederholt in natürlichen Substanzen gefunden worden, so vor allem in Peptidantibiotika, die von einer Reihe von Mikroorganismen produziert werden, aber auch in den Zellwänden von Bakterien und Pflanzen²⁸⁾. Im Stoffwechsel der höheren Lebewesen findet man sie hingegen nicht, obwohl Säugetiere überraschenderweise über D-Aminosäure-oxidasen verfügen, mit deren Hilfe D-Aminosäuren leicht abgebaut werden können.

Optisch aktive, nicht-proteinogene Aminosäuren verdienen Beachtung wegen ihrer nachgewiesenen oder möglichen biologischen Wirkung. Da Aminosäuren an vielen Stoffwechselreaktionen als Zwischenprodukte beteiligt sind, haben Aminosäure-Antagonisten eine spezielle Bedeutung. Strukturelle Veränderungen an Aminosäuren können zu Analoga führen, die von den an bestimmten Stoffwechselreaktionen beteiligten Enzymen oder Rezeptoren zwar noch gebunden werden, aber nicht mehr die übliche Reaktion eingehen (kompetitive Inhibitoren). Derartige Aminosäure-Antagonisten kommen in der Natur als Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen vor. Sie haben häufig den Charakter von Antibiotika.

*) Man nimmt an, dass dafür chirale Umweltseinflüsse, wie polarisiertes Sonnenlicht, die Erdrotation, die Adsorption an chiralen Tonmaterialien oder Ähnliches verantwortlich waren²⁹⁾.

Aminosäure-Antagonisten sind fast immer Analoga der betreffenden Aminosäuren. Durch die Synthese verschiedener Derivate konnten die Beziehungen zwischen der Struktur des Antagonisten und seiner Inhibitorwirkung zum Teil erkannt werden. So führt der Ersatz des α -H-Atoms durch eine Methylgruppe in vielen Fällen zum Antagonisten. Der wohl bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist (S)- α -Methyl-dopa³⁰⁾.

Neben ihrer biologischen Bedeutung sind optisch aktive α -Aminosäuren aufgrund ihrer Bi- und oftmals Trifunktionalität interessante Bausteine für die Synthese der unterschiedlichsten Verbindungen. Dabei kann die Natur häufig als Vorbild dienen, zumal α -Aminosäuren und ihre Metaboliten Ausgangsstoffe für Biosyntheseketten der meisten Alkaloide und anderer Naturstoffe sind.

Von besonderem Interesse ist die Möglichkeit zur Synthese chiraler Stoffe auf der Basis optisch aktiver Aminosäuren. Dem Aspekt der Heterocyclensynthese mittels α -Aminosäuren hat A. Kleemann³¹⁾ kürzlich einen Uebersichtsartikel gewidmet.

Es gibt wenig chemische Verbindungsklassen, die für Mensch, Tier und Pflanze so grundlegende Bedeutung haben wie die Aminosäuren. Es ist daher nicht überraschend, dass die den Aminosäuren gewidmete Literatur gerade in den wichtigen Anwendungsgebieten wie Pharmazie, Human- und Tierernährung, Kosmetik, Agrikultur und auch Technik geradezu explodiert³²⁾.

Da in vielen Fällen möglichst enantiomerenreine Aminosäuren gebraucht werden, ist es nicht verwunderlich, dass laufend neue Methoden zur Racematspaltung, aber auch neue stereodifferenzierende Synthesen von Aminosäuren veröffentlicht werden. So gelingt z.B. mit der von Schöllkopf ausgearbeiteten "Lactimäther-methode" die asymmetrische Synthese zahlreicher Aminosäuren in zumeist guten optischen Ausbeuten³³⁾.

Die asymmetrische Synthese von L- oder D-Aminosäuren hat den Vorteil, dass keine Stereoisomerentrennung notwendig ist. Allerdings steht diesem Vorteil als Nachteil gegenüber, dass diese Verfahren vor allem in grösserem Massstab sehr teuer sind und selten ganz enantiomerenreine

Produkte liefern. Die Racematspaltung von Aminosäuren, die deshalb ihre Bedeutung beibehalten hat, wird heute in technischem Masstab durchgeführt. Von besonderer Bedeutung sind dabei neben der chromatographischen Trennung an chiralen Trägermaterialien die folgenden drei Verfahren: a) die Kristallisationsmethode, b) enzymatische Verfahren und c) chemische Verfahren.

a) Kristallisationsverfahren³⁴⁾

In einigen wenigen Fällen kristallisieren enantiomere Aminosäuren aus ihren übersättigten Lösungen nicht als Mischkristalle sondern in Form eines Eutektikums, so dass sie durch mechanische Auslese voneinander getrennt werden können. Von praktischer Bedeutung ist aber die Methode des "Animpfens" übersättigter Lösungen von DL-Aminosäuren mit kristallinen D- oder L-Enantiomeren der betreffenden Aminosäure. Die auskristallisierende Aminosäure hat die gleiche Konfiguration wie die zugesetzten Impfkristalle. Dieselbe Methode lässt sich auch mit Ammoniumsalzen acylierter Aminosäuren durchführen.

b) enzymatische Verfahren^{23,32)}

Bei der Gewinnung optisch aktiver Aminosäuren durch enzymatische Verfahren unterscheidet man drei Varianten:

1. die selektive Oxidation oder Decarboxylierung eines Enantiomeren der DL-Aminosäure durch spezifische Enzyme
2. die enzymatisch katalysierte asymmetrische Synthese von Aminosäure-derivaten und
3. die enzymatische Hydrolyse von acylierten Aminosäure-derivaten.

Von genereller Bedeutung ist das von Greenstein eingeführte dritte enzymatische Verfahren, bei dem Acetyl-, Chloracetyl- oder

Trifluoracetyl-aminosäuren durch Acylasen gespalten werden (siehe z.B. ³⁵⁾). Durch den Einsatz trägerfixierter mikrobieller Enzyme konnte der Spaltprozess automatisiert und erheblich verbilligt werden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Stereospezifität von Enzymen nur bedingt vorhanden ist und dass abhängig von den Reaktionsbedingungen auch geringe Mengen des anderen Enantiomeren reagieren können.

c) chemische Verfahren

Bei der Gewinnung optisch aktiver Aminosäuren durch chemische Verfahren lassen sich zwei Varianten unterscheiden:

1. Racematspaltung von diastereomeren Salzen
2. Racematspaltung von diastereomeren Verbindungen

Beim ersten Verfahren handelt es sich um eine klassische Racematspaltung, die darauf beruht, dass die racemische Aminosäure mit einem optisch aktiven Amin (z.B. α -Phenylethylamin, Fenchylamin, Chloramphenicol usw.) umgesetzt wird und die diastereomeren Salze durch Umkristallisation getrennt werden. Nur selten gelingt es aber, mit nur einer fraktionierten Kristallisation direkt zu dem optisch reinem Antipoden zu kommen. Mehrfache Fraktionierung bis zur Konstanz der optischen Drehung der Aminosäure sind daher häufig nötig. Neben dem grossen Arbeitsaufwand muss man oft auch mit geringen Ausbeuten rechnen.

Beim zweiten Verfahren, auf dem auch die nachfolgend beschriebene Racematspaltung beruht, wird das zu trennende racemische Gemisch einer Aminosäure, resp. deren Derivat, mit einer optisch aktiven Hilfsgruppe gekoppelt. Dabei wird die Hilfsgruppe je nach Methode an das N-terminale Ende eines Aminosäureesters³⁶⁾ oder an das C-terminale Ende einer N-Acyl-aminosäure gekoppelt³⁷⁾. Das entstehende Diastereomerenpaar kann dann entweder durch Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation getrennt werden.

In einem letzten Schritt wird die optisch aktive Hilfsgruppe wieder abgespalten.

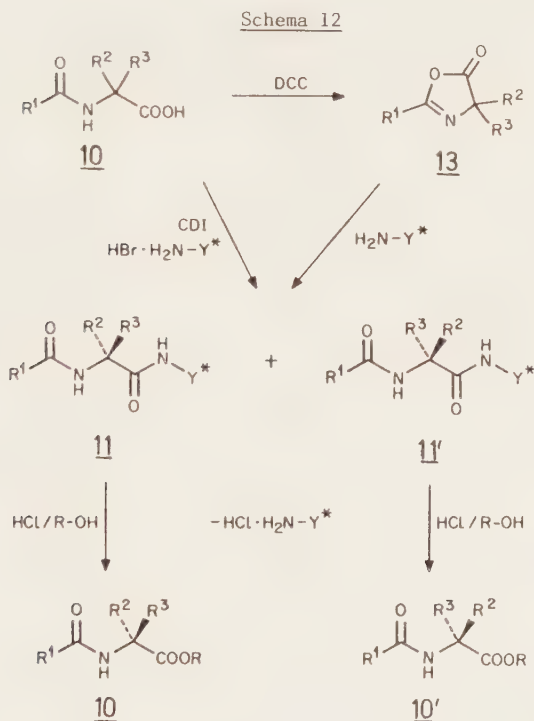
Eine gute Methode zur Racematspaltung sollte billig, schnell und einfach sein, sowie über eine möglichst breite Anwendbarkeit verfügen. Ein chemisches Verfahren sollte zudem folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die Kopplung mit dem chiralen Hilfsstoff muss einfach durchzuführen sein und mit guten Ausbeuten verlaufen
2. Das gebildete Diastereomerenpaar muss leicht zu trennen sein. Dies setzt in der Regel eine starke konformative Fixierung der Verbindung voraus
3. Um eine breite Anwendbarkeit zu garantieren, muss die bevorzugte Konformation weitgehend vom chiralen Hilfsstoff bestimmt werden; d.h. die zu trennende Aminosäure darf selber keinen allzu grossen Einfluss auf die Stabilität der Konformation ausüben
4. Nach der Trennung der Diastereomeren muss die Spaltung in die gewünschte Aminosäure und den chiralen Hilfsstoff glatt verlaufen, wobei letzterer in unveränderter Form zurückisoliert werden sollte.

Im Folgenden wird eine neue Methode zur Racematspaltung von α -Aminosäuren und α,α -disubstituierten Aminosäuren vorgestellt.

4.2. Prinzip der Racematspaltung

Das in Schema 12 formulierte Prinzip beruht auf den in Kapitel 3.3.1 und 3.3.2 erarbeiteten Ergebnissen der selektiven Amidspaltung und auf der Tatsache, dass epimere Peptide oft sehr verschiedene chromatographische Eigenschaften aufweisen.



Als chirale Hilfsstoffe $\text{H}_2\text{N}-\text{Y}^*$ wurden (S)-Phe- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**18**), (S)-Phe-(S)-Phe- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (**19**) und (S)-Phe- $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (**20**) verwendet.

Die Kopplung mit den acylierten racemischen Aminosäuren erfolgte mit der klassischen Dicyclohexylcarbodiimid (DCC)- und Carbonyldiimidazol (CDI)-Methode (³⁸ bzw. ³⁹).

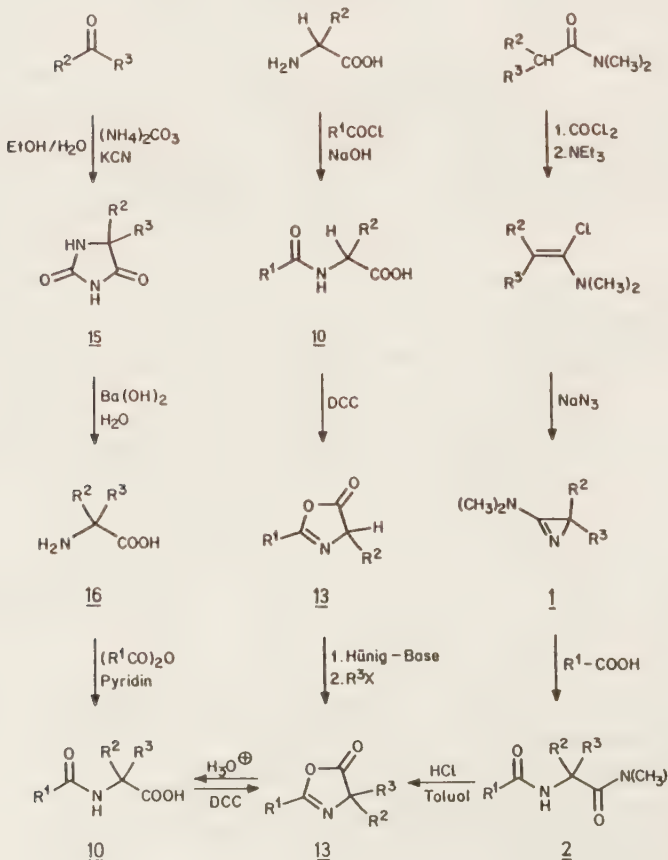
In den folgenden Kapiteln wird näher auf die einzelnen Schritte dieser Racematspaltung eingegangen.

4.3. Synthese der racemischen Aminosäuren

Für die Synthese von α -Aminosäuren und α,α -disubstituierten Aminosäuren stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung²³⁾.

Für die Synthese der in Tabelle 7 aufgeführten α,α -disubstituierten Aminosäuren sind die in Schema 13 skizzierten Reaktionen via Hydantoine 15 (Methode A; vgl. z.B.⁴⁰⁾), via Azlactone 13 (Methode B; vgl. z.B.⁴¹⁾) oder via 3-Amino-2H-azirine 1 (Methode C; vgl. Kapitel 3.1 dieser Arbeit) verwendet worden.

Schema 13



Die monosubstituierten N-Acyl-aminosäuren ($R^2=H$) wurden durch Acylierung der entsprechenden Aminosäuren nach Schotten-Baumann⁴²⁾ mit Acylchlorid in NaOH erhalten (Methode D).

Tabelle 7

N-Acyl-amino- säure <u>10</u>	R^1	R^2	R^3	Synthese- methode	Ausbeute %
<u>ac</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	A	62
<u>ad</u>	"	"	C(CH ₃) ₃	A	49
<u>ae</u>	"	"	CH(CH ₂) ₂	A	58
<u>af</u>	"	"	CH(CH ₃) ₂	C	58 ^a
<u>ak</u>	"	"	(CH ₂) ₃ OCH ₂ Ph	A	60
<u>al</u>	"	H	CH(CH ₃) ₂	D	75 ^b
<u>an</u>	"	"	Ph	D	95 ^b
<u>cm</u>	CH ₂ Ph	"	CH ₂ Ph	D	82 ^b
<u>bb</u>	Ph	CH ₃	CH=CH ₂	C	43 ^a
<u>bg</u>	"	Ph	CH ₃	B	59 ^c
<u>bh</u>	"	CH ₃	CH ₂ Ph	B	55 ^c
<u>bi</u>	"	Ph	CH ₂ CH=CH ₂	B	63 ^c

a Ausbeute bezogen auf eingesetztes Aminoazirin 1

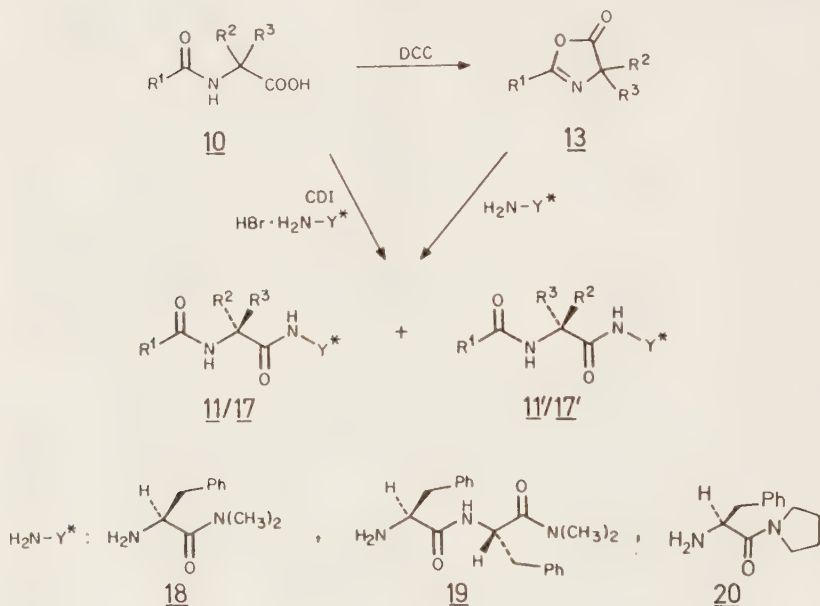
b Ausbeute bezogen auf eingesetzte Aminosäure

c Ausbeute an Azlacton 13¹⁹⁾.

4.4. Synthese der Di- und Tripeptide

Wie aus Schema 14 ersichtlich ist, sind die epimeren Di- und Tripeptide auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert worden.

Schema 14



A) Die acylierten Aminosäuren vom Typ 10 gelöst in absolutem CH_2Cl_2 oder THF, wurden jeweils mit einem Äquivalent Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt. Nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung wurde ein Äquivalent des chiralen Hilfsstoffes (als Hydrobromid) zugegeben und während 15-72 Stunden bei RT. gerührt. Nach Aufarbeitung (siehe experimenteller Teil) erhält man die epimeren Dipeptide vom Typ 11 in 32-94% Ausbeute (siehe Tabelle 8).

B) Die 2-Oxazolin-5-one vom Typ 13 wurden nach¹⁹⁾ jeweils mit einem Äquivalent des chiralen Hilfsstoffes in absolutem Acetonitril in Gegenwart von 10% p-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung (siehe¹⁹⁾) wurden die epimeren Di- resp. Tripeptide in einer Ausbeute von 89-95% erhalten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8

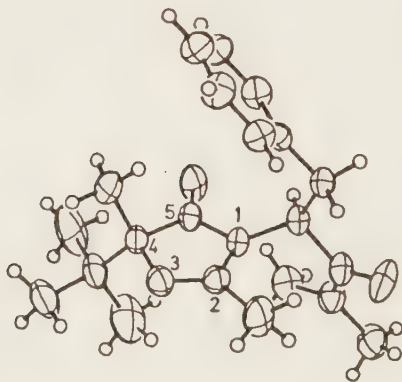
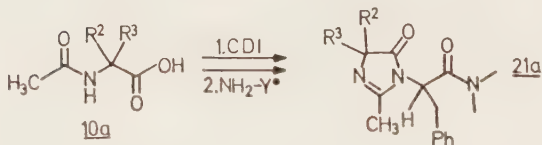
Di-/Tripeptid <u>11/17</u>	R ¹	R ²	R ³	Synthese- methode	chiraler Hilfsstoff	Ausbeute %
<u>11ac</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	A	<u>18</u>	91
<u>11ad</u>	"	"	C(CH ₃) ₃	A	"	32
<u>11ae</u>	"	"	CH(CH ₂) ₂	A	"	87
<u>11af</u>	"	"	CH(CH ₃) ₂	A	"	37
<u>11ak</u>	"	"	(CH ₂) ₃ OCH ₂ Ph	A	"	94
<u>11al</u>	"	H	CH(CH ₃) ₂	A	"	92
<u>11an</u>	"	"	Ph	A	"	93
<u>11cm</u>	CH ₂ Ph	"	CH ₂ Ph	B	"	92
<u>11bb</u>	Ph	CH ₃	CH=CH ₂	A	"	94
<u>17bg</u>	"	"	Ph	B	<u>19</u>	89
<u>11bh</u>	"	"	CH ₂ Ph	B	<u>20</u>	94
<u>17bi</u>	"	Ph	CH ₂ CH=CH ₂	B	19	95

Wie aus Tabelle 8 ersichtlich ist, sind die Ausbeuten an epimeren Dipeptiden 11 resp. Tripeptiden 17 mit Ausnahme von 11ad und 11af gut.

4.4.1. Bildung von 2-Imidazolin-5-onen

Bei der Umsetzung von 10ad ($R^1, R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) und 10af ($R^1, R^2 = \text{CH}_3$; $R^3 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) mit der chiralen Hilfsgruppe 18 auf dem Weg A) konnte in 41 resp. 25% Ausbeute jeweils zwei weitere Produkte isoliert und aufgetrennt werden. Aufgrund der spektralen Daten und einer Röntgenstrukturanalyse wurde gezeigt, dass es sich bei den beiden Verbindungen um 2-Imidazolin-5-one vom Typ 21a handelt (Schema 15).

Schema 15



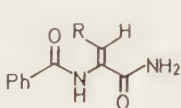
Figur 1. Projektion von (4R)-4-(t-Butyl)-4-methyl-1-((S)-1-dimethylcarbamoyl-2-phenyläthyl)-2-imidazolin-5-on 21ad.

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, dass auch bei der Umsetzung von 10ae mit 18 bei RT. in geringer Ausbeute ein 1:1-Epimerengemisch von 21ae/21ae' gebildet wurde. Die Produkte wurden mittels HPLC nachgewiesen.

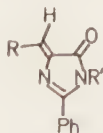
Tabelle 9

N-Acylamino- säure <u>10</u>	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute in %	
				<u>11/11'</u>	<u>21/21'</u>
<u>ad</u>	CH ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₃	32	41
<u>ae</u>	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₂) ₂	87	5
<u>af</u>	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	37	25

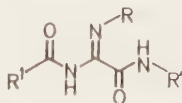
In allen drei Fällen wurde nach der Reaktion Edukt 10 zurückisoliert, was die mässigen Gesamtausbeuten erklärt. Alle Versuche, die Gesamtausbeuten resp. die Produktverhältnisse durch Variation der Reaktionsdauer sowie der Reaktionstemperatur zu verändern, scheiterten. Wurden die Umsetzungen nach Methode B, über das Azlacton 13 durchgeführt, so erhielt man dieselben Produktverhältnisse. Auch bei der Kopplung von 10a mit NH₂Y^{*} nach der Methode von Appel⁴³⁾ mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff als Kondensationsreagenz wurden jeweils alle vier Produkte isoliert.



II



III



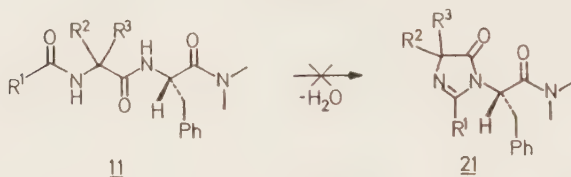
IV

Die hier beobachtete Cyclisierung von Diamiden zu Imidazolinonen ist nicht unbekannt. Bereits um 1900 cyclisierte Erlenmeyer⁴⁴⁾ Verbindungen vom Typ II in wässriger alkalischer Lösung zu den

entsprechenden Imidazolinonen III ($R'=H$)(siehe dazu auch⁴⁵⁾ und darin zitierte Literatur).

Nach Gränacher⁴⁶⁾ können Verbindungen vom Typ IV rein thermisch, durch Erhitzen im Vakuum über den Siedepunkt, in die Imidazolinone III überführt werden, sofern es sich bei R' um $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2Ph$ oder $-CH_2-COOC_2H_5$ handelt.

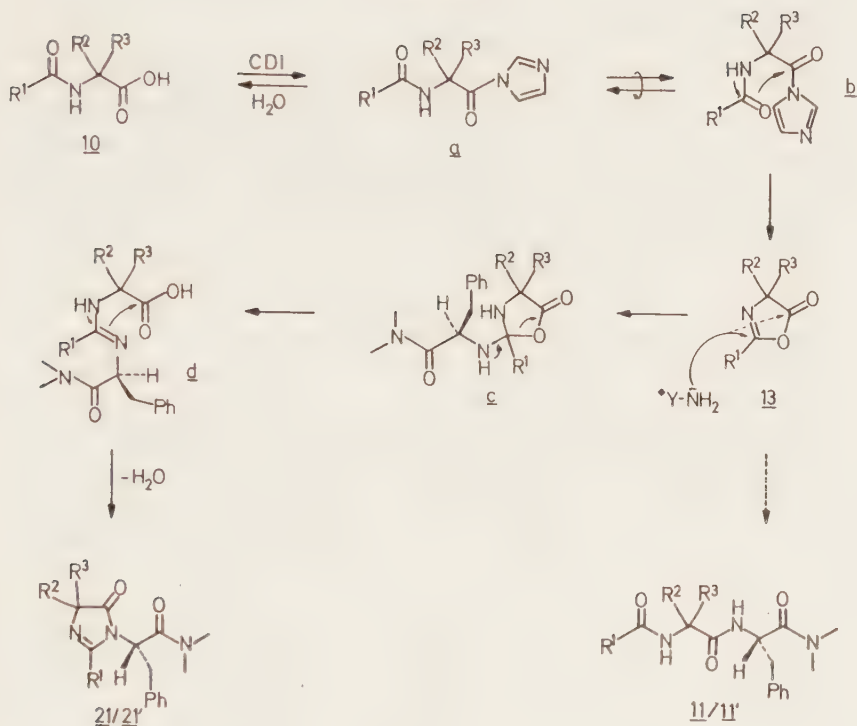
Schema 16



Eigene Versuche, das Dipeptid 11 rein thermisch resp. in basischem oder saurem Milieu direkt zu cyclisieren schlugen fehl (Schema 16). In allen Fällen wurde das Edukt 11 wieder zurückisoliert. Daher musste für die Bildung der Imidazolinone 21 ein anderer Mechanismus in Betracht gezogen werden. In Schema 17 ist ein spekulativer Bildungsweg vorgeschlagen:

In einem ersten Schritt muss durch das Kopplungsreagenz das Azlacton 13 gebildet werden. Wie Untersuchungen⁴⁷⁾ gezeigt haben, ist die Bildungsrate für die CDI-Cyclisierung von 11 unabhängig von der Art des Acylsubstituenten R^1 , jedoch abhängig von den Substituenten R^2 und R^3 . Mit zunehmender Grösse von R^2 oder R^3 nimmt die Bildungsrate des Azlactons 13 zu, was auf eine Bevorzugung der für die Cyclisierung nötigen Konformation b (Schema 17) zurückzuführen ist. In einem zweiten Schritt wird das Azlacton 13 von der chiralen Hilfsgruppe nucleophil angegriffen. Im allgemeinen greift ein Nucleophil die Carbonylgruppe des Azlactons an, wobei unter Oeffnung des Ringes N-Acyl-aminosäure-derivate entstehen. Seltener wird ein Angriff auf die C=N-Doppelbindung beobachtet²⁶⁾.

Schema 17



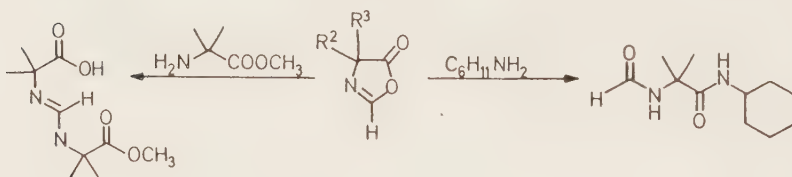
In den in Tabelle 9 aufgeführten Fällen wurden in Abhängigkeit von den Substituenten R^2 und R^3 beide Angriffe beobachtet:

Der "normale" Angriff der optisch aktiven Hilfsgruppe an die Carbonylgruppe, bei dem unter Ringöffnung das Di- oder Tripeptid **11** bzw. **17** entsteht, sowie der Angriff an die C=N-Doppelbindung, bei welchem sich das primäre Additionsprodukt **c** unter Ausbildung der Carbonsäure **d** stabilisiert. Durch Ringschluss und Wasserabspaltung könnte aus der nichtisolierbaren Säure **d** das Diastereomerenpaar **21/21'** gebildet werden. Die relativ schlechten Gesamtausbeuten dieser Kopplungen (Tabelle 9) lassen sich dadurch erklären, dass das Imidazolid **b** durch das frei werdende Wasser wieder in das Edukt hydrolysiert wird.

Dieser Reaktionsverlauf kann durch zwei in der Literatur beschriebene Arbeiten erhärtet werden:

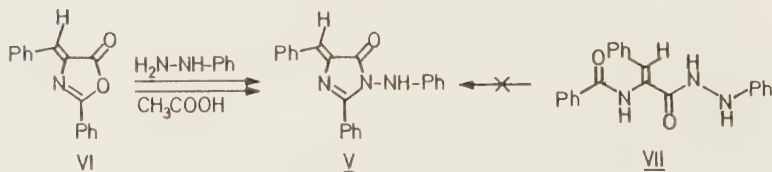
Sheppard zeigte, dass die Umsetzung von 4,4-Dimethyl-2-oxazolin-5-on mit α -Amino-isobuttersäure-methylester ein Amidin (entsprechend Produkt d in Schema 17) ergibt, das durch Erhitzen in das entsprechende Imidazolinon überführt werden kann (Schema 18). Wird das Azlacton jedoch mit dem sterisch weniger gehinderten Cyclohexylamin umgesetzt, so erhält man das "normale" Ringöffnungsprodukt^{48,49}.

Schema 18



Auch die von Mustafa und Mitarbeitern⁵⁰⁾ beobachtete Bildung des Imidazolinons V bei der Umsetzung von 2-Phenyl-4-benzyliden-2-oxazolin-5-on VI mit Phenylhydrazin in Eisessig kann mit einer Anlagerung des Hydrazins an die C=N-Doppelbindung des Azlactons erklärt werden. Das entstehende Imidazolinon V kann auch in diesem Falle nicht aus dem "normalen" Ringöffnungsprodukt VII erhalten werden (Schema 19).

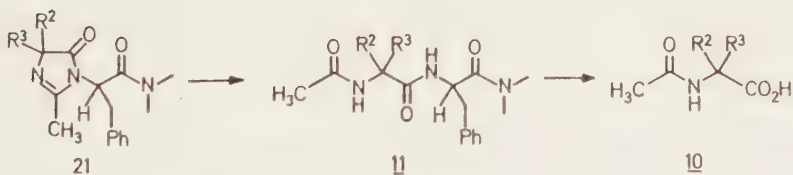
Schema 19



Wie aus den Tabellen 8 und 9 ersichtlich ist, führten nur die Umsetzungen von acetylierten Aminosäuren ($R^1=CH_3$) mit der chiralen Hilfsgruppe 18 zu Imidazolinonen 21. Wurde im Falle von 10ad ($R^1, R^2=CH_3$ und $R^3=C(CH_3)_3$) die Acetylgruppe durch den Benzoylrest ($R^1=Ph$) ersetzt, so konnte bei der Umsetzung mit dem chiralen Hilfsstoff 18 nur noch das Dipeptid 11bd in 81% Ausbeute isoliert werden. Die ungewöhnlich lange Reaktionszeit von 72 Stunden weist darauf hin, dass der Angriff an der Carbonylgruppe des Azlactons 13bd zwar immer noch durch die sterische Hinderung von R^2 und R^3 erschwert ist, die Konkurrenzreaktion an der C=N-Doppelbindung aber durch den grösseren Phenylkern (und wohl auch infolge elektronischer Effekte) verhindert wird.

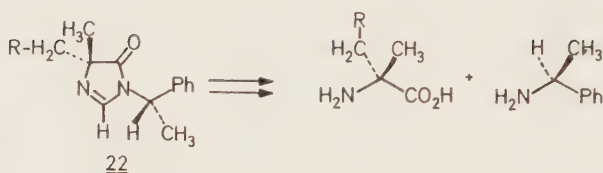
Da sich die diastereomeren Imidazolinone 21 und 21' sehr leicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Äther auftrennen liessen (siehe auch nächstes Kapitel), lag der Versuch auf der Hand, die Imidazolinone durch Hydrolyse in die entsprechenden offenkettigen Dipeptide 11 resp. 11' zu überführen und durch anschliessende selektive Amidspaltung (siehe Kapitel 3.3.2) in die optisch aktiven N-Acyl-aminosäuren 10 resp. 10' zu spalten (Schema 20).

Schema 20



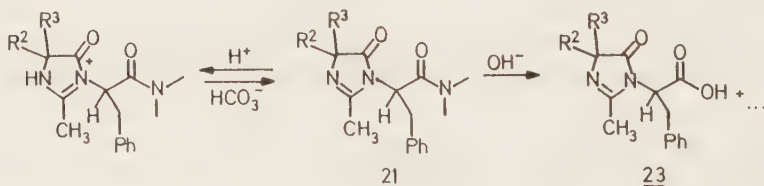
Analoge Versuche wurden von Schöllkopf⁵¹⁾ in seinen Arbeiten über die asymmetrische Synthese von α -Methylphenylalanin-derivaten durchgeführt. Dabei spaltete er die Imidazolinone vom Typ 22 (Schema 21) durch 20–24 stündiges Erhitzen mit Kaliumhydroxid in Äthanol/Wasser oder unter sauren Bedingungen, durch 48 stündiges Erhitzen mit Salzsäure in Methanol und anschliessend mit halbkonzentrierter Salzsäure während 24 Stunden.

Schema 21



Anwendung der beiden beschriebenen Hydrolysemethoden auf die Imidazolinone **21** führten jedoch nicht zur erhofften Spaltung. Die saure Hydrolyse von **21** führte sowohl in wässrigem wie auch in nichtwässrigem Milieu zum entsprechenden Hydrochlorid (Schema 22), welches durch Behandeln mit gesättigter Bicarbonatlösung wieder das freie Imidazolinon ergab.

Schema 22



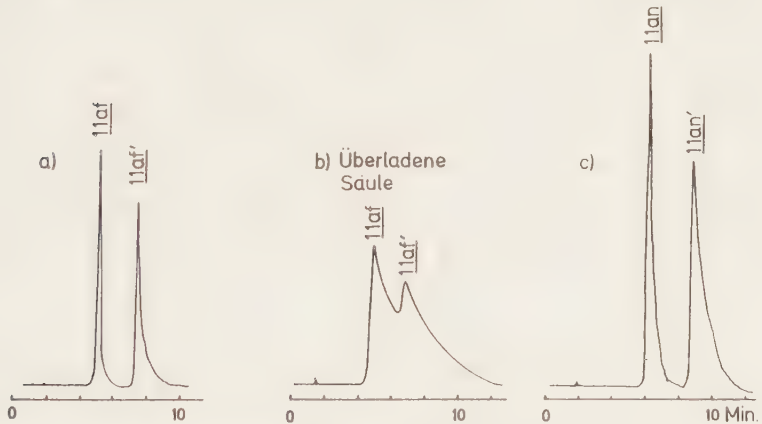
Die basische Hydrolyse in wässrigem Alkohol lieferte durch Spaltung der endständigen Amidgruppierung die entsprechende Carbonsäure **23** sowie ein Gemisch weiterer Produkte.

Eine Zuordnung der absoluten Konfiguration der epimeren Imidazolinone **21/21'** lässt sich mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren vornehmen, da deutliche Unterschiede in den Signallagen der C(4)-Methylgruppen von **21** resp. **21'** auftreten. So lässt sich z.B. die Hochfeldverschiebung des CH₃-C(4)-Singulets von **21ad** bei 0,78 ppm gegenüber 1,19 ppm in

2lad' durch die anisotrope Abschirmung durch den Phenylkern des Phenylalaninteils erklären (vgl. Fig. 1). Umgekehrt erfährt der Substituent R^3 (t-Butyl) im Epimeren 2l' eine Hochfeldverschiebung von 0,11 ppm. Da die absolute Konfiguration (S), des Phenylalaninteils gegeben ist, lässt sich somit die Konfiguration an C(4) eindeutig zuordnen (vgl. dazu⁵¹). Dieselben Ueberlegungen gelten auch für die beiden Epimeren 2laf und 2laf'.

4.5. Trennung der diastereomeren Di- und Tripeptide

Die diastereomeren Di- und Tripeptide 1l/1l' resp. 17/17' wurden mittels "Flash-Chromatographie"⁵²) an Kieselgel mit Aether/2-Propanol als Laufmittel aufgetrennt. Die Ergebnisse dieser Trennungen sind in Tabelle 10 zusammengestellt. Die Diastereomerenreinheit der einzelnen Fraktionen wurde mittels HPLC (Lichrosorb Si 60, 5µm, Laufmittel Aether/Aethanol 93:7 resp. 98,5:1,5 bestimmt.



Figur 2. HPLC-Trennung von epimeren Dipeptiden (Lichrosorb Si 60, 5µm, 251x3mm; Flussrate 1,5ml/Min. Aether/Aethanol 93:7).

- a) 1laf/1laf' - normale Trennung
- b) " " - Tailing bei erhöhter Konzentration
- c) 1lan/1lan' - normale Trennung bei erhöhter Konzentration

Tabelle 10

Di-/Tripeptid <u>11/17</u>	Laufmittel Aether/2-Pro- panol	R _F	k' a)	Ausbeute %	Konfiguration b)	[α] _D (CHCl ₃)
<u>11ac</u>	4/1	0,43	2,6 ^{c)}	41	DL	+12,0°
<u>11ac'</u>		0,32	3,7	39	LL	+36,3°
<u>11ad</u>	4/1	0,36	3,5 ^{c)}	38	DL	+19,9°
<u>11ad'</u>		0,26	6,1	35	LL	+22,6°
<u>11ae</u>	4/1	0,30	4,9 ^{c)}	36	DL	+33,5°
<u>11ae'</u>		0,24	7,2	25	LL	+37,0°
<u>11af</u> ^{d)}	4/1	0,40	2,6 ^{c)}	41	DL	+12,6 ^{oe)}
<u>11af'</u>		0,29	4,6	31	LL	+34,5°
<u>11al</u>	4/1	0,46	2,8 ^{c)}	45	LL	- 4,3°
<u>11al'</u>		0,33	4,7	42	DL	+50,0°
<u>11an</u>	4/1	0,39	4,3 ^{c)}	46	LL	+96,1°
<u>11an'</u>		0,17	6,0	44	DL	-73,8°
<u>11cm</u>	99/1	0,27	3,8 ^{f)}	40 ^{g)}	LL	+10,6°
<u>11cm'</u>		0,15	5,3	39	DL	+17,6°
<u>17bg</u>	99/1	0,18	2,0 ^{f)}	30 ^{g)}	DLL	+23,8°
<u>17bg'</u>		0,10	2,3	42	LLL	- 4,5°
<u>11bh</u>	99/1	0,23	--	42 ^{g)}	LL	+ 7,0°
<u>11bh'</u>		0,16	--	40	DL	+ 1,7°
<u>17bi</u>	99/1	0,22	--	43 ^{g)}	DLL	+14,1°
<u>17bi'</u>		0,16	--	41	LLL	-34,8°

- a) $k' = \text{Kapazitäts-Faktor} = (v_i - v_o) / v_o$ mit $v_o = \text{Leervolumen}$,
 $v_i = \text{Volumen des } i\text{-ten Peaks}$. Flussrate = 1,5 ml/min. UV-Detektion bei
 270 nm oder 255 nm
- b) Zur Konfigurationsbestimmung vgl. Kap. 4.5.1
- c) Laufmittel: Aether/Aethanol 93:7
- d) Konnte nur mittels HPLC getrennt werden
- e) Aethanol
- f) Laufmittel: Aether/2-Propanol 98,5:1,5
- g) Experimentelle und spektrale Daten sind in ¹⁹⁾ aufgeführt.

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist, sind die R_F -Unterschiede für die diastereomeren Di- resp. Tripeptide z.T. beachtlich (z.B. llan/llan' mit $R_F = 0,22$). Die Gesamtausbeuten der Trennungen lagen im allgemeinen bei ca. 80%. Die schlechten Ausbeuten von llae/llae' und llaf/llaf' sind darauf zurückzuführen, dass in diesen beiden Fällen die Kieselgelsäule schnell überladen war und - wie im HPLC-Experiment gezeigt werden konnte (siehe Fig. 2) - sofort schlechte Peakformen (d.h. Tailing) auftraten, so dass vor allem für das zweite Diastereomere schlechte Ausbeuten resultierten. Die Diastereomerenpaare llaf/llaf' und llak/llak' konnten mittels präparativer Säulenchromatographie nicht getrennt werden. Aus Tabelle 10 geht weiter hervor, dass die R_F -Unterschiede i.a. umso grösser sind, je grösser der sterische Unterschied von R^2 und R^3 ist.

Aus dem Vergleich der Trenneigenschaften der Diastereomeren mit den optisch aktiven Hilfsgruppen 18 und 19 lassen sich die folgenden Schlüsse ziehen:

- a) Für die Trennung von Aminosäuren mit relativ geringen sterischen Unterschieden zwischen R^2 und R^3 empfiehlt sich die Verwendung von Dipeptiden des Typs 11 mit $R^1 = \text{CH}_3$.

- Trennung mittels Flash-Chromatographie (Aether / 2-Propanol 4:1) oder fraktionierter Kristallisation (CH_2Cl_2 /Aether).
- Prüfung der Fraktionen mittels HPLC (ev. DC).
- Trennleistung ist bei grösseren Mengen teilweise gering (Tailing).

b) Für die Trennung von Aminosäuren mit relativ grossen sterischen Unterschieden zwischen R^2 und R^3 empfiehlt sich die Verwendung von Tripeptiden des Typs 17 mit $R^1 = \text{Ph}$ oder CH_2Ph .

- Trennung mittels Flash-Chromatographie (Aether/ 2-Propanol 99:1).
- Fraktionierte Kristallisation ist hier nicht geeignet.
- Prüfung der Fraktionen mittels DC.
- Trennleistung selbst bei grösseren Mengen gut.

Wie diese Gegenüberstellung zeigt, lassen sich Aminosäuren mit räumlich sehr unterschiedlichen Substituenten R^2 und R^3 leichter als Tripeptide, d.h. mit (S)-Phe-(S)-Phe- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (19) als optisch aktiver Hilfsgruppe trennen. Werden die sterischen Unterschiede jedoch geringer, so versagt diese Methode, während die aufwendigere Trennung über das Dipeptid 11/11' meist zum Ziel führt (die racemischen Aminosäuren 16d, e, f und 1 konnten via das Tripeptid 17 nicht getrennt werden). Die Dipeptide lassen sich zudem, im Gegensatz zu den entsprechenden Tripeptiden, oftmals auch fraktioniert kristallisieren, wobei das Epimere mit dem grösseren R_F -Wert zumeist bevorzugt kristallisiert.

Die in Tabelle 11 aufgeführten ^1H -NMR-Daten zeigen, dass sich die epimeren Di- resp. Tripeptide in ihren spektralen Daten z.T. deutlich unterscheiden^{*)}. So erfahren die Substituenten R^2 und R^3 im Epimeren mit dem kleineren R_F -Wert eine Hochfeldverschiebung, während eine Methylgruppe des endständigen N-Dimethylamids deutlich nach tieferem Feld verschoben wird. Dabei lässt sich die Diastereomerenreinheit bequem mit ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmen.

*) Differenzen in den ^1H -NMR-Spektren von diastereomeren, aromatischen Dipeptidpaaren wurden verschiedentlich beobachtet (siehe⁵³⁾ und darin zitierte Lit.) und für die Bestimmung des Racemisierungsgrades bei Kopplungsreaktionen oder für Konformations- und Konfigurationsbestimmungen herangezogen. Dabei wurde gezeigt, dass die Protonen einer aliphatischen Seitenkette (R^3) in einem DL- oder LD-Dipeptid (mit einer aliphatischen und einer aromatischen Aminosäure ($R^2 = \text{H}$)) im Vergleich zum LL- oder DD-Dipeptid nach höherem Feld verschoben werden. Dieser Effekt ist für γ -Protonen am ausgeprägtesten⁵³⁾.

Tabelle 11

Peptid	R ²	R ³	δR ² ppm	δR ³ ppm ^{a)}	δN(CH ₃) ₂ ppm ppm	
<u>11ac</u>	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃	1,50	m ^{b)}	2,87	2,65
<u>11ac'</u>			1,52	m	2,85	2,61
<u>11ad</u>	CH ₃	C(CH ₃) ₃	1,66	1,01	2,84	2,52
<u>11ad'</u>			1,62	1,01	2,84	2,60
<u>11ae</u>	CH ₃	CH(CH ₂) ₂	1,30	m	2,86	2,62
<u>11ae'</u>			1,24	m	2,83	2,68
<u>11af</u>	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1,52	0,91/0,86	2,87	2,60
<u>11af'</u>			1,48	0,94/0,72	2,87	2,68
<u>11ak</u>	CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₂ Ph	1,17	m	2,85	2,60
<u>11ak'</u>			1,17	m	2,85	2,63
<u>11al</u>	H	CH(CH ₃) ₂	m	0,92/0,90	2,89	2,66
<u>11al'</u>			m	0,87/0,82	2,88	2,71
<u>11an</u>	H	Ph	5,64	m	2,81	2,54
<u>11an'</u>			5,49	m	2,84	2,80
<u>11bb</u>	CH ₃	CH=CH ₂	1,77	m	2,87	2,65
<u>11bb'</u>			1,71	m	2,88	2,71
<u>17bg</u>	CH ₃	Ph	2,00	m	2,82	2,57
<u>17bg'</u>			1,83	m	2,80	2,60
<u>17bh</u>	CH ₃	CH ₂ Ph	1,74	m	m	m
<u>17bh'</u>			1,75	m	m	m
<u>17bi</u>	Ph	CH ₂ CH=CH ₂	m	5,95-5,45	2,87	2,58
<u>17bi'</u>			m	5,62-5,20	2,80	2,63

- a) Chemische Verschiebungen für γ -Protonen der Aminosäure im Substituenten R^3 (Lit.⁵³)
- b) m=Multipllett (Signale lassen sich nicht einwandfrei zuordnen)

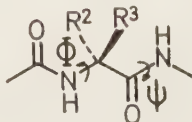
Im folgenden Kapitel soll nun versucht werden, diese Effekte sowie die unterschiedlichen Laufeigenschaften mit Hilfe von theoretischen Betrachtungen resp. mit Vergleichsdaten aus der Literatur zu erklären.

4.5.1. Konformations- und Konfigurationsbestimmung der getrennten Dipeptide 11/11'

- a) Dipeptide mit α,α -disubstituierten Aminosäuren:

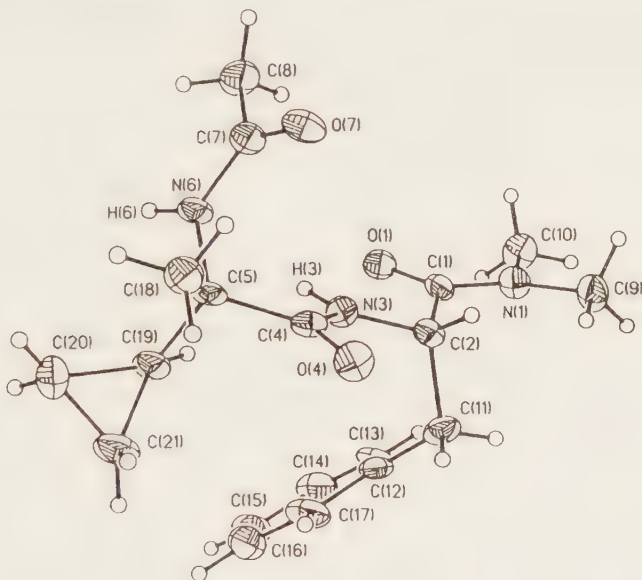
Das Auftreten der Aminoisobuttersäure (Aib) ($R^2=R^3=CH_3$) im Polypeptid Alamethicin⁵⁴ und in den nahe verwandten Antibiotika Suzukacillin⁵⁵, Emerimicin⁵⁶, Antiamoebin⁵⁷ und Trichotoxin A-40⁵⁸, erweckte das Interesse für Peptide welche die Aib-Einheit enthalten. Wie gezeigt werden konnte, sind die möglichen Konformationen eines acyclischen Peptides durch die Einführung einer oder mehrerer Aib-Einheiten drastisch eingeschränkt.

Theoretische Berechnungen^{59,60} und Vergleiche mit Röntgen-Kristallstrukturbestimmungen⁶¹ von Di-, Tri- und höheren Peptiden die eine oder mehrere Aib-Einheiten enthalten haben gezeigt, dass für die Aminoisobuttersäure mit $\phi=\pm 50^\circ$ bzw. $\psi=\pm 42^\circ$ (Figur 3) die energetisch günstigste Konformation vorliegt.



Figur 3. Die Konformationen sind bestimmt durch die Drehung der beiden Peptidebenen um die α -C-NH-Bindung (ϕ) resp. um die α -C-C=O-Bindung (ψ).

Die Röntgen-Kristallstrukturanalyse von llae' (Figur 4)⁶²⁾ und die Bestimmung der Torsionswinkel mit $\phi = -52,4^\circ$ und $\psi = -37,5^\circ$ zeigten, dass diese Werte in guter Uebereinstimmung mit den theoretischen Werten für den Aib-Rest sind.



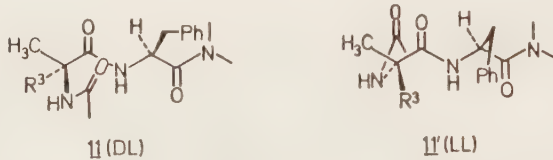
Figur 4. Molekelzeichnung von llae' mit der für die Strukturbestimmung verwendeten Numerierung der Atome.

Wie der Molekelzeichnung in Figur 4 zu entnehmen ist, liegen die beiden Peptidbindungen erwartungsgemäss in der trans-Konformation vor. H(6) geht eine intermolekulare H-Brücke zu O(4) der Nachbarmolekel ein, H(3) eine intramolekulare zu O(1).

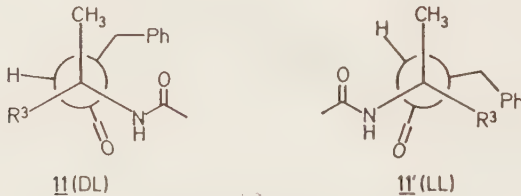
Da der den Koordinaten zugrunde gelegte Chiralitätssinn auf der bekannten (L)-Konfiguration von C(2) beruht, lässt sich dem C(5)-Zentrum der disubstituierten Aminosäure ebenfalls die (L)-Konfiguration zuordnen. Somit handelt es sich bei llae' um das LL-Diastereomere.

Vom DL-Diastereomeren 11ae wurden keine für die Kristallstrukturbestimmung geeignete Kristalle erhalten. Es darf aber angenommen werden, dass 11ae aus energetischen Gründen in der spiegelbildlichen Konformation, mit $\phi=+52^\circ$ und $\psi=+37^\circ$ vorliegen muss.

In Figur 5 und 6 sind zwei allgemeine Darstellungsmöglichkeiten aufgezeigt, welche die tatsächliche Konformation von 11 und die postulierte Konformation von 11' wiedergeben.

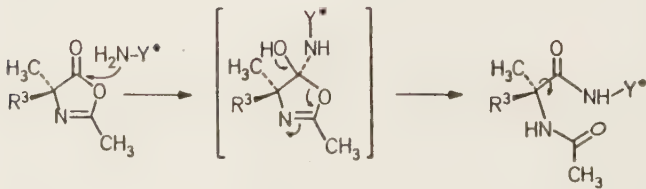


Figur 5. Projektionsformeln für das DL- und LL-Dipeptid vom Typ 11/11'.



Figur 6. Newmanprojektion entlang der virtuellen C(5)-C(2)-Bindung

Schema 23



Die beiden diskutierten Konformationen lassen sich auch direkt aus der Bildung der Dipeptide aus dem Azlacton erklären (Schema 23). Das durch die Anlagerung des optisch aktiven Hilfsstoffes an das Azlacton gebildete Zwischenprodukt führt bei der Ringöffnung unter Ausbildung der trans-Amidbindung direkt zur endgültigen Konformation des Dipeptides (dasselbe gilt selbstverständlich auch für das andere Epimere).

Mit den in Figur 5 und 6 aufgezeichneten Konformationen lassen sich sowohl die unterschiedlichen Laufeigenschaften der beiden epimeren Dipeptide, wie auch die in Tabelle 11 aufgeführten Unterschiede in den ^1H -NMR-Daten erklären:

So liegen im Epimeren 11' die beiden voluminösen, apolaren Reste CH_2Ph und R^3 auf der gleichen Seite des Moleküls, d.h. das Dipeptid hat eine polare und eine apolare Seite. Da die Adsorption an Kieselgel auf ionisch-polaren Wechselwirkungen beruht, zeigt das LL-Diastereomere eine ausgeprägtere Adsorptionsfähigkeit, weil die polaren Gruppen simultan mit dem Kieselgel in Wechselwirkung treten können. Im DL-Diastereomeren 11 hingegen werden die polaren NH-Bindungen durch die voluminösen Seitenketten abgeschirmt.

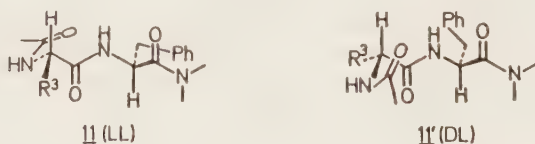
Nimmt man an, dass im Epimeren 11 der Abstand zwischen der Methylgruppe (R^2) und dem Benzylrest infolge sterischer Wechselwirkung mit der N-Acetylgruppe grösser ist als in 11' (was Modellbetrachtungen bestätigen), so lassen sich auch die Unterschiede der chemischen Verschiebung in den ^1H -NMR-Spektren (Tabelle 11) erklären:

Die Methylgruppe in 11 wird durch den Anisotropieeffekt der benachbarten Benzylgruppe nicht mehr beeinflusst, während die endständige N-Dimethylamidgruppe, zumindest teilweise, abgeschirmt wird. Dies führt bei 11' zu einer Hochfeldverschiebung für die α -Methylgruppe R^2 und den Substituenten R^3 (v.a. γ -Protonen⁵³), welcher auf der gleichen Seite wie die Benzylgruppe liegt (Figur 5 und 6). Dagegen erfährt im Epimeren 11 eine Methylresonanz der endständigen N-Dimethylamidgruppe eine Hochfeldverschiebung durch die teilweise Abschirmung der Benzylgruppe.

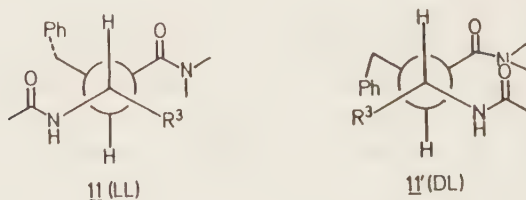
Somit lässt sich die absolute Konfiguration der diastereomeren Dipeptide aufgrund der Laufeigenschaften auf Kieselgel und/oder durch die ^1H -NMR-Spektren in dem Sinne zuordnen, dass es sich beim Epimeren mit dem kleineren R_F -Wert um das LL-Diastereomere handelt.

b) Dipeptide mit monosubstituierten Aminosäuren ($R^2=\text{H}$):

In verschiedenen Arbeiten^{63,64,65)} wurden für Dipeptide mit natürlichen, monosubstituierten Aminosäuren Konformationen vorgeschlagen, in denen die beiden α -H-Atome in der Ebene der Peptidbindung liegen und trans zueinander stehen. Für die diastereomeren Dipeptide 11 und 11' sind die entsprechenden Konformationen in den Figuren 7 und 8 wiedergegeben.



Figur 7. Projektionsformel für Dipeptide vom Typ 11 ($R^1=\text{CH}_3$ und $R^2=\text{H}$)



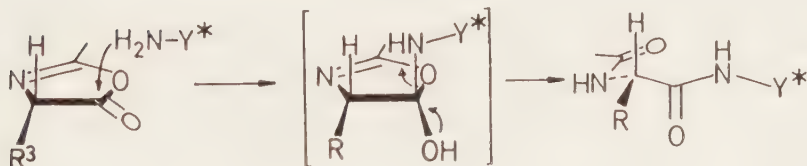
Figur 8. Newmanprojektion entlang der virtuellen C(5)-C(2)-Bindung

Die endständige Dimethylamidgruppe liegt somit nicht mehr in der Peptidebene, d.h. eine intramolekulare H-Brücke, wie sie für die Dipeptide 11/11' mit disubstituierten Aminosäuren beobachtet wurde (siehe Figur 4), kann sich nicht mehr ausbilden. Tatsächlich fehlt in den IR-Spektren von 11/11' mit monosubstituierten Aminosäuren, die NH-Valenzschwingung bei 3390 cm^{-1} , welche der intramolekularen NH-Brücke zugeordnet wird^{*)}.

In dieser energetisch bevorzugten Konformation sind die Abstände zwischen R^3 und der Benzylgruppe resp. zwischen den beiden endständigen Amidgruppen für das DL-Diastereomere minimal und für das LL-Diastereomere maximal.

Auch in diesem Fall wird die vorgeschlagene Konformation der Dipeptide durch ihre Bildung aus dem Azlacton, analog Schema 23, direkt erreicht (Schema 24).

Schema 24



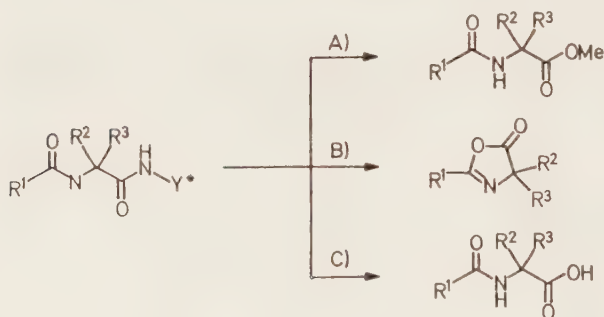
Die unterschiedlichen R_F -Werte und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 11 bzw. 11' lassen sich mit denselben Überlegungen erklären, wie sie für den Fall a) angestellt wurden (siehe dazu auch⁵³⁾).

*) Die NH-Valenzschwingungen wurden wie folgt zugeordnet^{63,64)}:
 $3430\text{--}3410\text{ cm}^{-1}$: freie NH-Schwingung
 $3390\text{--}3380$ " : intramolekulare NH O=C-Brücke (5-Ring)
 $3330\text{--}3320$ " : intermolekulare NH O=C-Brücke oder
intramolekulare NH O=C-Brücke (7-Ring)

Somit wird bei der Trennung von Dipeptiden vom Typ 11/11' mit $R^1=CH_3$ und $R^2=H$ das LL-Diastereomere zuerst eluiert, während bei Dipeptiden die eine α,α -disubstituierte Aminosäure enthalten das DL-Diastereomere den grösseren R_F -Wert besitzt (vgl. Tabelle 10).

4.6. Spaltung der Di- und Tripeptide

Schema 25



Methode A) : $HCl/MeOH/90^\circ$

B) : $HCl/Toluol/80^\circ$

C) : $HCl/CH_3CN/H_2O$ für $R^2 \neq H$

$HBr/CH_3NO_2/H_2O$ für $R^2 = H$

Im letzten Schritt dieser Racematspaltung wurde die optisch aktive Hilfsgruppe 18, 19 oder 20 nach den in Kapitel 3.3.2 erarbeiteten Methoden der selektiven Amidspaltung wieder abgespalten (Schema 25). Entsprechend der angewendeten Methode wurden die optisch aktiven N-Acylaminosäuren (Methode C), die N-Acylaminosäureester (Methode A) oder die Azlactone (Methode B) erhalten. In allen Fällen wurde die optisch aktive Hilfsgruppe H_2N-Y^* in unveränderter Form, in einer Ausbeute von ca. 80%, zurückisoliert und für weitere Racematspaltungen wiederverwendet.

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse einiger Spaltungen wiedergegeben:

Tabelle 12

Epimer	Spaltungs- methode	Produkt	Ausbeute %	Konfiguration	$[\alpha]_D$ -Wert	Lösungs- mittel
<u>11ac</u>	C	<u>10ac</u>	85	D	$-60,4^{\circ}$	MeOH
<u>11ac'</u>	C	<u>10ac'</u>	90	L	$+58,4^{\circ}$	"
<u>11ad</u>	A	<u>12ad</u>	92	D	$-11,3^{\circ}$	CHCl_3
<u>11ad'</u>	A	<u>12ad'</u>	92	L	$+10,8^{\circ}$	"
<u>11ae</u>	A	<u>12ae</u>	95	D	0_{el}	
<u>11ae'</u>	A	<u>12ae'</u>	88	L	"	
<u>11af</u>	C	<u>10af</u>	91	D	$-1,3^{\circ}$	MeOH
<u>11al</u>	C	<u>10al</u>	94	L	$-20,4^{\circ}$	$\text{H}_2\text{O}^{\text{a)}$
<u>11al'</u>	C	<u>10al'</u>	91	D	$+19,8^{\circ}$	"
<u>11cm</u> ^{b)}	C	<u>10cm</u>	80	L	$+30,1^{\circ}$	$\text{EtOH}^{\text{c)}$
<u>11cm'</u>	C	<u>10cm'</u>	78	D	$-29,4^{\circ}$	"
<u>17bg</u> ^{b)}	C	<u>10bg</u>	93	D	$-52,0^{\circ}$	CHCl_3
<u>17bg'</u>	C	<u>10bg'</u>	92	L	$+49,0^{\circ}$	"
<u>17bi</u> ^{b)}	B	<u>13bi</u>	94	D	$-87,3^{\circ}$	"
<u>17bi'</u>	B	<u>13bi'</u>	92	L	$+83,7^{\circ}$	"

a) vgl. ⁶⁵⁾ : $[\alpha]_D = -20,08^{\circ}$ bzw. $+20,05^{\circ}$

b) Experimentelle und spektrale Daten sind in ¹⁹⁾ aufgeführt

c) vgl. ⁶⁶⁾ : $[\alpha]_D = +30,1^{\circ}$ bzw. $-29,9^{\circ}$.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit befasst sich mit einer neuen Methode zur Racematspaltung von α -Aminosäuren. Im Zusammenhang mit den immer wichtiger werdenden α,α -disubstituierten Aminosäuren (mit Aminoisobuttersäure als wichtigstem Vertreter) wird die Verwendung von 3-Amino-2H-azirinen als Aminosäureäquivalente beim Aufbau von linearen und cyclischen (siehe dazu⁶⁶) und darin zitierte Literatur) Peptiden untersucht. Dazu mussten Methoden entwickelt werden, die erlauben, Peptide welche eine oder mehrere α,α -disubstituierte Aminosäuren enthalten, selektiv zu spalten (selektive Amidspaltung).

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Kenntnis begonnen, dass die Umsetzung von 3-Dialkyl-2H-aminoazirinen 1 mit Carbonsäuren resp. N-geschützten Aminosäuren schon bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Diamiden vom Typ 2 resp. Dipeptiden 11 führt (siehe Kapitel 3.1 und 3.2 sowie¹⁹).

Durch selektive Amidspaltung (Kapitel 3.3 und Lit.²⁵) ist es gelungen, die terminale Amidfunktion in Verbindungen vom Typ 2 oder 11 (mit $R^4, R^5 = \text{Alkyl}$) in saurem, neutralen, wie auch basischem Milieu selektiv zu spalten und in andere Carbonsäurefunktionen, z.B. in eine Carboxyl-, Ester- oder Thioestergruppe²⁵) zu überführen. Es besteht somit die Möglichkeit, durch Kettenverlängerung mit einem 3-Dialkyl-2H-aminoazirin und anschliessender selektiver Amidspaltung, höhere Peptide mit α, α -disubstituierten Aminosäuren zu synthetisieren, die mit herkömmlichen Methoden nur schwer zugänglich sind (Beispiele mit der Aib-Einheit sind in²⁵) beschrieben).

In Triamiden vom Typ 11 sind im Prinzip drei Spaltungstypen A), B) und C) möglich (Schema 10). Die in Kapitel 3.3.2 beschriebenen Reaktionsbedingungen erlauben, eine den Bedürfnissen entsprechende, selektive Spaltung:

A) Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe:

-mit herkömmlichen Methoden (vgl. z. B. ²³) und darin zitierte Literatur).

- B) Abspaltung der endständigen Aminosäure ($R^4=H$ und $R^5=Alkyl$):
- $R^2=H$, $R^3=Alkyl$ mit 13proz. $HBr/H_2O/CH_3NO_2$ ($65-70^\circ$)
- $R^2, R^3=Alkyl$ mit $HCl/CH_3CN/H_2O$ (70°) oder $HCl/Toluol$ (90°) wobei das entsprechende 2-Oxazolin-5-on (Azlacton) isoliert wird.
- C) Abspaltung der endständigen N-Dimethylamidgruppe:
- $R^2, R^5=Alkyl$ mit $HCl/CH_3CN/H_2O$ (70°) oder $HCl/abs.$ Alkohol (90°) wobei der entsprechende Ester isoliert wird.
- $R^2, R^3, R^5=Alkyl$, $R^4=H$ mit KOH in 50proz. $EtOH$ (90°) wobei die endständige Aminosäure z.T. racemisiert.
- $R^2, R^4=H$, $R^3, R^5=Alkyl$ mit KOH in 50proz. $EtOH$ (90°) (optisch reines Ausgangsmaterial racemisiert teilweise).

Die in Kapitel 4 beschriebene Racematspaltung von α -mono- wie auch α, α -disubstituierten Aminosäuren beruht auf der selektiven Amidspaltung vom Typ B). Die in Schema 12 skizzierte Reaktionssequenz ist schnell, einfach und billig durchzuführen und liefert in zumeist guten Ausbeuten optisch reine Produkte. Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen von neuen, bisher nicht beschriebenen, α, α -disubstituierten Aminosäuren, wurde abgestützt auf theoretischen Ueberlegungen und mittels spektraler Daten vorgenommen (siehe Kapitel 4.5.1).

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Bemerkungen

Bestimmung der Smp. auf einem Mettler-FP-5-Gerät.

Bestimmung der $[\alpha]_D$ -Werte auf einem Zeiss-LEP-A₂-Gerät, bei 20-22°.

IR.-Spektren auf einem Perkin-Elmer-21- oder Perkin-Elmer-297-Gerät; Angabe in cm⁻¹; s=strong, m=middle, w=weak.

¹H-NMR.-Spektren bei 60MHz, 90MHz oder 200MHz auf Varian T-60-, Varian EM-390- oder Varian XL-200- Geräten; chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard (=0ppm); s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, qa=Quadruplett, sp=Septuplett, m=Multiplett, br.=breit; Kopplungskonstanten J in Hz.

¹³C-NMR.-Spektren, wenn nicht anders vermerkt, bei 25,2 MHz auf einem Varian XL-100-Spektrometer; Angabe der chemischen Verschiebungen der Signale des protonenentkoppelten Spektrums in ppm relativ zu TMS als internen Standard (=0ppm); Angabe der Multiplizität der Signale im "off-resonance"-Spektrum wie bei den ¹H-NMR.-Spektren.

Massenspektren (MS.) an einem Varian MAT-711-Gerät bei 70eV; Angabe der Pike in m/z (rel.%).

Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel MN-Polygram Sil N-HR/UV₂₅₄-Merck-Fertigfolien.

Präparative Dünnschichtchromatographie (präp. DC.) an Merck-PSC-Fertigplatten (Kieselgel F₂₅₄, Schichtdicke 2mm).

Säulenchromatographie an Kieselgel Merck 0,05-2mm; Angabe der Elutionsmittelgemische in Volumenverhältnissen.

"Flash-Chromatographie"⁵²⁾ an Kieselgel Merck 60, 0,040-0,063mm.

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC.):

Apparatur: Pumpe Waters Associates Model 6000A; Injektor Waters Associates Model UK6; UV.-Detektion mit Beckmann Model 25 Spektrophotometer bei 270nm oder 255nm. Aufzeichnung mit W+W Recorder 1100 (Chart speed=1,5cm/Min.; Empfindlichkeit 100mV). Säulen 3mmx251mm Lichrosorb Si60, 5µm. Laufmittel Fluka-HPLC.-Qualität.

Das System wurde bei RT. mit einer Flussrate von 1,5ml/Min. (2000 psi) betrieben.

Autoklav: 500ml Berghof Hochdruckautoklav.

Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer (RV.) bei 20-60°/18 Torr.

Destillation kleiner Substanzmengen im Kugelrohr bei den jeweils angegebenen Drucken und Luftbadtemperaturen.

Lösungsmittel: Pentan- und Hexan-Fraktionen sowie Aether wurden über Calciumhydrid destilliert, Acetonitril und Dimethylformamid (DMF) über Calciumchlorid destilliert und über Molekularsieb (Porenweite 4Å) aufbewahrt, Toluol über Natriumdraht destilliert und über Molekularsieb (Porenweite 4Å) aufbewahrt und Tetrahydrofuran (THF) über Lithiumaluminiumhydrid (LAH) destilliert und über Molekularsieb (Porenweite 4Å) aufbewahrt.

Abkürzungen: Zusätzlich zu den bisher beschriebenen und den allgemein gebräuchlichen werden folgende Abkürzungen verwendet: ges.=gesättigt; HV.=Hochvakuum; Zers.=Zersetzung; Aminosäuren (AS.) werden mit den gebräuchlichen Abkürzungen bezeichnet. Bei den Substanzen wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: Ac=Acetyl, PAc=Phenylacetyl, CDI=Carbonyldiimidazol, DCC=Dicyclohexylcarbodiimid.

Für die Numerierung der Substanzen gilt: Zahl=Grundgerüst, 1. Buchstabe Acylrest (R^1), 2. Buchstabe= α -Substitution (R^2 , R^3) (vgl. auch Kapitel C).

2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

Vorschrift A

In 5-10ml Acetonitril wurde 1mmol einer Carbonsäure oder N-geschützten Aminosäure 10 und 1mmol 1 während 2-15 Std. bei RT. gerührt. Die Produkte kristallisierten teilweise direkt aus der Reaktionslösung aus. Filtration, waschen mit Aether und anschliessende Umkristallisation aus Acetonitril/Aether lieferten die analysenreinen Substanzen.

Vorschrift B

Ein Gemisch von 1 Aequivalent einer Aminosäure 16 und je 10 Aequivalenten Essigsäureanhydrid und Pyridin wurde während 15 Std. bei RT. gerührt und anschliessend während 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Eis versetzt und während 3 Std. im Eisbad gerührt, wobei die Verbindung 10 teilweise ausfiel. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung eingedampft (RV.). Das zurückbleibende Oel wurde je 3 mal mit Wasser versetzt und eingedampft, wobei die acetylierte Aminosäure vollständig ausfiel. Waschen mit kaltem Wasser und Aether ergab die analysenreinen Substanzen.

Vorschrift C

Eine Lösung von 1mmol der Amide vom Typ 2 oder 11 und 10mmol KOH in 2-3ml 50proz. Aethanol wurde während 2-4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde im Eisbad mit konz. HCl auf pH=2 angesäuert, wobei die Produkte z.T. auskristallisierten. Die Lösung wurde anschliessend mit Aether ausgeschüttelt und die Aetherphase zur Trockene eingedampft. Umkristallisation aus Methylenchlorid lieferte die analysenreinen Substanzen 10 resp. 14.

Vorschrift D

Durch eine Lösung von 1mmol der Amide vom Typ 2 oder 11 in 5ml Methanol (Alkohol) wurde während 3 Min. getrocknetes HCl geleitet, so dass sich die Lösung zum Sieden erwärmte. Dann wurde noch 90 Min. bei 90° gerührt, das Methanol abdestilliert, 5ml Wasser zugegeben und je 2 mal mit 5ml Aether und Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindampfen der organischen Phasen und Zugabe von Aether kristallisierten die Methylester 12 aus. Filtration und Trocknung am HV. lieferte die analysenreinen Verbindungen.

Vorschrift E

Zu 1mmol Ausgangsmaterial vom Typ 2 oder 11 wurden 3-5ml eines (4:1)-Gemisches von Acetonitril/Wasser zugegeben und während 3-4 Min. getrocknetes HCl eingeleitet, so dass sich die Lösung zum Sieden erwärmte. Anschliessend wurde während 1 Std. bei 90° gerührt und die Lösung zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit 5ml Wasser versetzt und je 2 mal mit Aether und Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden eingeengt und der Rückstand mit Methylenchlorid umkristallisiert. Filtration und Trocknung lieferte die analysenreinen Verbindungen.

Vorschrift F

Zu einer Suspension von 10mmol einer N-Acylaminosäure 10 in 10ml abs. Methylenchlorid oder THF wurden 10mmol CDI gegeben und bis zum Ende der CO₂-Entwicklung (ca. 30 Min.) bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 18 HBr wurde weitere 15-72 Std. bei RT. gerührt, die Lösung eingedampft und der ölige Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und nacheinander mit 2N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde dann z.T. eingedampft und mit wenig Aether versetzt, wobei die beiden epimeren Dipeptide auskristallisierten. Filtration und

Trocknung am HV. ergab die analysenreinen Verbindungen. Die Trennung der Epimeren mittels "Flash-Chromatographie" erfolgte an Kieselgel mit Aether/Isopropanol (4/1). Die Reinheit der Fraktionen wurde mit HPLC bestimmt.

Vorschrift G

Eine Suspension von 30mmol des Ketons, 120mmol Ammoniumcarbonatmonohydrat und 60mmol Kaliumcyanid in 50ml 50proz. Aethanol wurde langsam auf 50° erwärmt. Es wurde 15 Std. bei 50-60° weitergerührt, wobei das Produkt teilweise auskristallisierte. Anschliessend wurde 1 Std. bei 90° gerührt, das Produkt abfiltriert und mit Wasser und Aether gewaschen. Die Waschlösung wurde z.T. eingengt, wobei nach einiger Zeit weiteres Produkt ausfiel. Nach Umkristallisation und Trocknung am HV. wurde das analysenreine Produkt erhalten.

Vorschrift H

Eine Suspension von 10mmol des Hydantoins 15 und 20mmol Bariumhydroxid 8 H₂O in 50ml Wasser wurden während 5 Std. im Autoklaven bei 180° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit konz. H₂SO₄ auf pH=2 gebracht und das ausgefallene Bariumsulfat wurde über Hyflow abgenutscht. Mit NH₄OH wurde die Lösung neutralisiert und anschliessend am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft.

3. Synthese der 3-Dialkylamino-2H-azirine (1)

Die Azirine 1a und 1b⁶⁸⁾ wurden bereits beschrieben; 1f wird in²⁰⁾ beschrieben werden. Ergänzend sind für 1b die folgenden Spektren aufgeführt:

3.1. 3-Dimethylamino-2-methyl-2-vinyl-2H-azirin (1b)

¹³C-NMR.(100MHz): 162,9 (s, C(3)); 142,5 (d, C=CH-); 113,7 (t, (CDCl₃) C=CH₂); 42,8 (s, C(2)); 36,8 (br.qa, N(CH₃)₂); 19,6 (qa, CH₃).

MS. : 124 (M⁺, 12), 109 (64), 105 (10), 94 (11), 82 (20), 81 (20), 68 (66), 53 (79), 42 (100).

4. Synthese der Diamide vom Typ 2

Die nach Vorschrift A synthetisierten Diamide 2ba, 2ca²²⁾ und 2bb⁶⁸⁾ wurden bereits beschrieben.

Für 2bb ist ergänzend das ¹³C-NMR.-Spektrum angegeben.

4.1. N-Benzoyl-DL-α-vinyl-Ala-N(CH₃)₂ (2bb)

¹³C-NMR.(100MHz): 171,4 und 164,3 (2s, 2 Amid-CO); 138,1, 134,7, (CDCl₃) 128,0 und 126,6 (6 arom. C); 130,8 (d, C=CH-); 115,4 (t, C=CH₂-); 60,1 (s, CH₃-C); 38,0 (qa, N(CH₃)₂); 21,6 (qa, CH₃).

4.2. N-Benzoyl-DL-α-isopropyl-Ala-N(CH₃)₂ (2bf)

Ein Gemisch von 170mg (1,4mmol) Benzoessäure und 200mg (1,4mmol) 1f

wurde nach Vorschrift A in Acetonitril bei RT. während 15 Std. gerührt. Man erhielt 342mg (93%) 2bf vom Smp. 167,8-168,1°.

IR.(KBr) : 3380 (m), 2970 (m), 2940 (m), 1660 (s), 1625 (s),
1585 (m), 1525 (s), 1490 (s), 1390 (m), 1200 (m),
1180 (w), 1115 (m), 725 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,93-7,27 (m, 5 arom.H); 6,95 (br.s, NH); 3,07
(CDCl₃) (s, N(CH₃)₂); 2,33 (sp, J=7,2, CH(CH₃)₂);
1,65 (s, α-CH₃); 1,03 (d, J=7,2, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 171,7 und 165,8 (2s, 2 Amid-CO); 134,6, 131,1,
(CDCl₃) 128,3 und 126,6 (6 arom.C); 63,5 (s, C-CH₃); 38,1
(qa, N(CH₃)₂); 33,4 (d, CH(CH₃)₂); 18,0,
17,9 und 17,4 (3qa, CH₃).

MS. : 262 (M⁺, --), 219 (4), 190 (22), 105 (100), 77
(31), 42 (10).

C₁₅H₂₂N₂O₂ : Ber. C 68,67 H 8,45 N 10,68%
(262,35) Gef. " 68,64 " 8,40 " 10,52%

4.3. N-Phenylacetyl-DL-α-isopropyl-Ala-N(CH₃)₂ (2cf)

Eine Lösung von 190mg (1,4mmol) Phenylelessigsäure und 200mg (1,4mmol) 1f wurden nach Vorschrift A in 7ml Acetonitril während 15 Std. bei RT. gerührt. Nach Filtration und Trocknung erhielt man 373mg (96%) 2cf vom Smp. 186,8-187,4°.

IR.(KBr) : 3320 (m), 2980 (m), 2950 (m), 1665 (s), 1629 (s),
1540 (s), 1500 (m), 1400 (s), 1370 (m), 1270 (m),
1120 (m), 1040 (m), 740 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,53-7,13 (m, 5 arom.H); 5,90 (br.s, NH); 3,58
(CDCl₃) (s, CH₂Ph); 2,97 (s, N(CH₃)₂); 2,02 (sp,
J=7,2, CH(CH₃)₂), 1,45 (s, α-CH₃); 0,85 und
0,70 (2d, J=7,2, CH(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR. (100MHz)}$: 171,8 und 169,9 (2s, 2 Amid-CO); 134,6, 128,6, (CDCl₃+d₃-MeOD) 128,3 und 126,7 (6 arom.C); 62,9 (s, C-CH₃); 43,0 (t, CH₂Ph); 37,4 (qa, N(CH₃)₂); 32,5 (d, CH(CH₃)₂); 17,4, 17,1, und 16,4 (3qa, CH₃).

MS. : 276 (M⁺, --), 233 (2), 204 (30), 115 (19), 91 (57), 86 (100), 72 (38), 65 (11), 42 (19).

C₁₆H₂₄N₂O₂ : Ber. C 69,53 H 8,75 N 10,14%
(276,37) Gef. " 69,69 H 8,80 N 10,41%

5. Synthese der acylierten Aminosäuren vom Typ 10

a) durch Acylierung der entsprechenden Aminosäuren 16:

5.1. N-Acetyl-DL-α-methyl-β-(4-methoxyphenyl)-Ala (10ac)

Nach Vorschrift B wurden 2g (9,6mmol) 16c mit 9,8g Essigsäureanhydrid in 7,4g Pyridin umgesetzt. Nach Waschen mit Wasser und Aether erhielt man 1,76g (73%) 10ac vom Smp. 177-178°.

IR.(KBr) : 3360 (s), 2990 (m), 2960 (m), 2940 (m), 1712 (s), 1612 (s), 1552 (s), 1510 (s), 1460 (m), 1445 (m), 1390 (m), 1320 (m), 1300 (m), 1250 (s), 1180 (m), 1130 (m), 1032 (m), 840 (m), 822 (w), 790 (w), 765 (w), 660 (m).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 12,3 (br.s, COOH); 7,67 (br.s, CONH); 7,13-6,73 (d₆-DMSO) (AA'BB'-System, 4 arom.H); 3,73 (s, N(CH₃)₂); 3,30-2,80 (qa-ähnliches Signal, CH₂Ar); 1,80 (s, CH₃CO); 1,18 (s, α-CH₃).

MS. : 251 (M⁺, 2), 192 (26), 164 (3), 147 (5), 121 (100), 91 (8), 88 (10), 77 (12), 43 (20).

$C_{13}H_{17}NO_4$: Ber. C 62,14 H 6,82 N 5,57%
(251,27) Gef. " 62,40 " 6,70 " 5,60%

5.2. N-Acetyl-DL- α -(t-butyl)-Ala (10ad)

Nach Vorschrift B wurden 2g (13,8mmol) 16d mit 14g Essigsäureanhydrid in 11g Pyridin umgesetzt. Nach Filtration und Trocknung erhielt man 1,76g (63%) 10ad vom Smp. 195,3–195,7°.

IR.(KBr) : 3380 (s), 2980 (m), 1710 (s), 1630 (s), 1530 (s),
1460 (m), 1440 (m), 1410 (s), 1370 (s), 1300 (m),
1250 (s), 1205 (s), 1160 (m), 1120 (m), 1010 (w),
980 (w), 840 (m), 780 (m), 660(m).

1H -NMR.(90MHz) : 11,9 (br.s, COOH); 7,33 (br.s, CONH); 1,83 (s,
(d_6 -DMSO) CH_3CO); 1,33 (s, α - CH_3); 0,97 (s, $C(CH_3)_3$).

MS. : 187 (M^+ , --), 131 (24), 113 (61), 100 (49), 88
(57), 71 (31), 57 (100), 43 (95), 42 (91), 41 (84).

$C_9H_{17}NO_3$: Ber. C 57,73 H 9,15 N 7,48%
(187,24) Gef. " 57,64 " 8,87 N 7,50%

5.3. N-Acetyl-DL- α -cyclopropyl-Ala (10ae)

Nach Vorschrift B wurden 2g (15,5mmol) 16e und 16g Essigsäureanhydrid in 12g Pyridin umgesetzt. Nach Filtration und Trocknung erhielt man 2,04g (77%) 10ae vom Smp. 185–186°.

IR.(KBr) : 3570 (s), 3500 (s), 3360 (s), 3100 (m), 2990 (m),
1720 (s), 1650 (s), 1575 (s), 1465 (m), 1450 (m),
1390 (s), 1380 (s), 1330 (m), 1290 (s), 1240 (m),
1200 (m), 1160 (m), 1140 (m), 1040 (m), 990 (m), 935
(m).

$^1\text{H-NMR. (400MHz)}$: 12,0 (br.s, COOH); 7,98 (br.s, CONH); 1,81 (s, (d₆-DMSO) CH₃CO); 1,26-1,14 (m, CH(CH₂)₂); 1,14' (s, α-CH₃); 0,4-0,32 (m, CH(CH₂)₂).

MS. : 171 (M⁺, --), 126 (39), 98 (31), 88 (22), 70 (26), 68 (15), 57 (12), 43 (84), 42 (64).

C₈H₁₃NO₃ : Ber. C 56,12 H 7,65 N 8,18%
(171,19) Gef. " 56,33 " 7,70 " 7,93%

5.4. N-Acetyl-DL-α-isopropyl-Ala (10af)

Nach Vorschrift B wurden 2,5g (19mmol) 10f mit 19g Essigsäureanhydrid in 14g Pyridin umgesetzt. Nach Filtration und Trocknung isolierte man 2,57g (78%) 10af vom Smp. 185-187°.

IR. (KBr) : 3345 (s), 2980 (m), 2950 (m), 1725 (s), 1625 (s), 1550 (s), 1445 (m), 1400 (m), 1380 (m), 1315 (w), 1270 (s), 1165 (m), 1020 (w), 850 (w).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 12,1 (br.s, COOH); 7,68 (br.s, CONH); 2,00 (sp, (d₆-DMSO) J=6, CH(CH₃)₂); 1,83 (s, CH₃CO); 1,27 (s, α-CH₃); 0,93 und 0,86 (2d, J=6, CH(CH₃)₂).

MS. (CI) : 174 (M⁺+1, 100), 156 (24), 132 (20), 128 (45).

C₈H₁₅NO₃ : Ber. C 55,47 H 8,73 N 8,09%
(173,21) Gef. " 55,23 " 8,73 " 7,95%

5.5. N-Acetyl-DL-α-(3-benzyloxpropyl)-Ala (10ak)

Nach Vorschrift B wurden 0,5g (2,1mmol) 16k mit 2,15g Essigsäureanhydrid in 1,6g Pyridin umgesetzt. Nach Filtration und Trocknung wurden 0,53g (90%) 10ak vom Smp. 140-141° isoliert.

IR.(KBr) : 3445 (s), 2990 (m), 2950 (m), 2860 (m), 1710 (s),
1635 (s), 1550 (s), 1450 (m), 1370 (m), 1315 (w),
1250 (m), 1210 (s), 1160 (m), 1130 (m), 1075 (w),
840 (w), 735 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 12,50 (br.s, COOH); 7,46-7,20 (br.s, CONH und 5
(CDCl₃+d₆-DMSO) arom.H); 4,43 (s, CH₂Ph); 3,47 (t-ähnliches
Signal, CH₂-O-); 2,23-1,43 (2m, C-CH₂CH₂-);
1,90 (s, CH₃CO); 1,50 (s, α-CH₃).

MS. : 279 (M⁺, --), 234 (1), 188 (1), 174 (6), 128
(24), 114 (11), 99 (28), 91 (100), 85 (16), 65
(12), 57 (30), 43 (55), 42 (29).

C₁₅H₂₁NO₄ : Ber. C 64,49 H 7,58 N 5,02%
(279,33) Gef. " 64,31 " 7,50 " 5,22%

5.6. N-Acetyl-DL-Val (10al)⁶⁵⁾

In 10ml 2N NaOH wurden 2g (17mmol) DL-Valin (161) gelöst. Unter Eiskühlung wurde gleichzeitig 8,71g (85mmol) Essigsäureanhydrid und 10ml 2N NaOH zugetropft und noch 6 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde unter Kühlung mit 2N HCl angesäuert, wobei 10al auskristallisierte. Filtration und waschen mit kaltem Wasser und Aether ergab 2,24g (83%) 10al vom Smp. 145,1-145,6°.

IR.(KBr) : 3470 (s), 2970 (s), 2940 (s), 1715 (s), 1600 (s),
1550 (s), 1410 (m), 1375 (s), 1335 (s), 1315 (s),
1270 (s), 1220 (s), 1150 (s), 1000 (m), 730 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,96 (br.d, J=7,5, CONH); 4,17 und 4,10 (2d,
(d₆-DMSO) J=7,5, α-CH); 2,00 (sp, J=7,5, CH(CH₃)₂);
1,87 (s, CH₃CO); 0,87 (d, J=7,5, CH(CH₃)₂).

MS. : 159 (M^+ , --), 117 (10), 114 (27), 99 (42), 74 (32), 72 (73), 60 (21), 57 (29), 55 (18), 43 (100).

$C_7H_{13}NO_3$: Ber. C 52,81 H 8,23 N 8,80%
(159,18) Gef. " 52,70 " 8,21 N 8,71%

5.7. N-Acetyl-DL-phenylglycin (10an)

Eine Lösung von 4g (26,5mmol) DL-Phenylglycin 16n in 20ml 2N NaOH wurde analog zu 5.5 behandelt. Nach Filtration und Trocknung wurden 4,864g (95%) 10an vom Smp. 190,4-191,0° erhalten.

IR.(KBr) : 3410 (m), 3340 (s), 3040 (w), 1720 (s), 1605 (s), 1585 (s), 1550 (s), 1380 (m), 1350 (m), 1320 (m), 1280 (s), 1260 (s), 1180 (s), 1010 (s), 725 (s), 690 (m), 660 (m), 620 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 12,33 (br.s, COOH); 8,6 (br.d, J=8,4, CONH);
(d_6 -DMSO) 7,40 (s, 5 arom.H); 5,35 (d, J=8,4, α -CH); 1,92 (s, CH_3CO).

MS. : 193 (M^+ , --), 175 (13), 150 (10), 148 (17), 133 (10), 106 (100), 104 (41), 79 (21), 77 (23), 51 (14), 43 (49).

$C_{10}H_{11}NO_3$: Ber. C 62,16 H 5,74 N 7,25%
(193,20) Gef. " 62,05 " 5,58 " 7,51%

b) durch selektive Amidspaltung von Verbindungen des Typs 2

Die Verbindungen 10ca, 10ba und 10da wurden bereits vollständig beschrieben ^{19,22}).

5.8. N-Phenylacetyl-Aib (10ca)

Nach Vorschrift C wurden 150mg (0,6mmol) 2ca und 339mg (6mmol) KOH in 1,5ml 50proz. Aethanol während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 126mg (95%) 10ca vom Smp. 173,5–173,9° isoliert.

Die spektralen Daten sind mit den in²²⁾ beschriebenen Daten identisch.

5.9. N-Benzoyl-Aib (10ba)

Nach Vorschrift C wurden 100mg (0,4mmol) 2ba und 239mg (4mmol) KOH in 1,5ml 50proz. Aethanol unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 80mg (97%) 10ba vom Smp. 201,0–201,8° erhalten.

Die spektralen Daten sind in Uebereinstimmung mit den in²²⁾ beschriebenen Daten.

5.10. N-Benzoyl-DL-phenylglycin (10bn)

Nach Vorschrift C wurden 100mg (0,35mmol) 2bn¹⁹⁾ und 198mg (3,5mmol) KOH in 1,5ml 50proz. Aethanol während 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 88mg (99%) 10bn vom Smp. 166,7–168,1° erhalten.

Die spektralen Daten stimmen mit den in¹⁹⁾ beschriebenen Werten überein.

c) durch selektive Amidspaltung von optisch reinen Dipeptiden vom Typ 11/11' (aus Racematspaltung)

5.11. N-Acetyl-D- α -methyl- β -(4-methoxyphenyl)-Ala (D-10ac)

Hydrolyse von 121mg (0,28mmol) DL-11ac nach Methode E lieferte 60mg (85%) D-(-)-10ac vom Smp. 185,8-186,8°; $[\alpha]_D^{20}(c=0,95 \text{ in MeOH})=-60,4^{\circ}$.

Die spektralen Daten sind mit (+)-10ac (vgl. 5.1) identisch.

5.12. N-Acetyl-L- α -methyl- β -(4-methoxyphenyl)-Ala (L-10ac)

Hydrolyse von 280mg (0,65mmol) LL-11ac' nach Methode E ergab 148mg (90%) L-(+)-10ac vom Smp. 185,0-185,6°; $[\alpha]_D^{20}(c=1,0 \text{ in MeOH})=+58,4^{\circ}$.

Die spektralen Daten sind mit (+)-10ac (vgl. 5.1) identisch.

5.13. N-Acetyl-D- α -isopropyl-Ala (D-10af)

Hydrolyse von 120mg (0,35mmol) DL-11af nach Methode E ergab 35mg (91%) D-(-)-10af vom Smp. 196-197°; $[\alpha]_D^{20}(c=1,0 \text{ in MeOH})=-1,3$.

Die spektralen Daten sind mit (+)-10af identisch (vgl. 5.4).

5.14. N-Acetyl-L-Val (L-10al)

Durch eine Lösung von 220mg (0,66mmol) LL-11al in 5ml mit Wasser gesättigtem Nitromethan wurde während 4 Min. HBr geleitet und anschliessend 1 Std. bei 90° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde bei 0° mit konz. HCl angesäuert und 3 mal mit Aether ausgeschüttelt. Die

vereinigten organischen Phasen wurden eingedampft und der Rückstand mit Methylenchlorid versetzt; dabei kristallisierte das Produkt L-(-)-10al aus. Nach Filtration und Trocknung am HV. isolierte man 99mg (94%) vom Smp. 167,9-168,3°; $[\alpha]_D^{20}(c=1,005 \text{ in } H_2O) = -20,4^\circ$.

Die spektralen Daten sind identisch mit den Werten für (+)-10al (vgl. 5.6).

5.15. N-Acetyl-D-Val (D-10al)

Eine Lösung von 200mg (0,6mmol) DL-11al in 5ml mit Wasser gesättigtem Nitromethan wurde wie unter 5.14 behandelt. Man isolierte 87mg (91%) D-(+)-10al vom Smp. 167,6-168,7°; $[\alpha]_D^{20}(c=1,01 \text{ in } H_2O) = +19,8^\circ$.

Die spektralen Daten sind identisch mit den Werten für (+)-10al (vgl. 5.6).

6. Synthese der Dipeptide vom Typ 11

a) durch Kopplung von N-Acylaminosäuren 10 mit 3-Amino-2H-azirinen 1:

Das Dipeptid 11t wurde schon früher vollständig beschrieben¹⁹⁾.

6.1. N-Acetyl-DL- α -methyl- β -(4-methoxyphenyl)-Ala-Aib-N(CH₃)₂ (11p)

Nach Vorschrift A wurden 100mg (0,4mmol) 10ac und 45mg (0,4mmol) 1a in 2,5ml abs. Acetonitril während 3 Std. bei RT. gerührt. Man erhielt 136mg (94%) 11p vom Smp. 206,5-208,0°.

IR.(KBr) : 3350 (m), 3305 (s), 3030 (w), 2990 (w), 2940 (m),
1660 (s), 1620 (s), 1510 (s), 1460 (m), 1390 (m),
1370 (m), 1280 (m), 1250 (s), 1210 (m), 1180 (m),
1115 (m), 1035 (m), 850 (m).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 7,87 und 7,50 (2br.s, 2 CONH); 7,10-6,73 (4
(d_6 -DMSO) arom. H, AA'BB'-System); 3,73 (s, OCH_3); 3,17-
2,97 (qa-ähnliches Signal, CH_2Ph); 2,90 (s,
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,85 (s, CH_3CO); 1,37 (s,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,20 (s, $\alpha\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR. (100MHz)}$: 172,6, 172,2 und 169,7 (3s, 3 Amid-CO); 157,9,
($\text{CDCl}_3 + \text{d}_6$ -DMSO) 131,4, 129,1 und 113,2 (6 arom.C); 59,7 und
56,1 (2s, 2 $\alpha\text{-C}$); 54,9 (qa, OCH_3); 37,9 (t,
 CH_2Ar); 37,4 (qa, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 25,4 und 25,3
(2qa, 2 CH_3); 23,3 (qa, CH_3CO).

MS. : 363 (M^+ , 1), 304 (6), 258 (22), 232 (9), 206
(8), 200 (4), 175 (27), 164 (37), 148 (13), 127
(20), 121 (100), 91 (10), 77 (11), 58 (38), 43
(40), 42 (29).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: Ber. C 62,78 H 8,04 N 11,56%
(363,46) Gef. " 62,53 " 7,80 " 11,66%

6.2. Z-Aib- α -isopropyl-Ala (11q)

Nach Methode A wurden 270mg (1,1mmol) Z-Aminoisobuttersäure¹⁹⁾ und
160mg (1,1mmol) 1f in 7ml abs. Acetonitril 3 Std. bei RT. gerührt.
Nach üblicher Aufarbeitung wurden 370mg (89%) 11q vom Smp. 140,3-
142,2° isoliert.

IR. (KBr) : 3300 (s), 2960 (m), 1715 (s), 1660 (s), 1620 (s),
1520 (m), 1450 (m), 1390 (m), 1260 (s), 1075 (m),
1060 (m), 750 (w), 700 (m).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 7,37 (s, 5 arom.H); 7,27 und 5,48 (2br.s, 2
(CDCl_3) CONH); 5,07 (s, CH_2Ph); 2,98 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$);
2,13 (sp, J=7, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,53, 1,48 und
1,43 (3s, 3 $\alpha\text{-CH}_3$); 0,88 und 0,85 (2d, J=7,
 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR. (100MHz)}$: 172,5 und 170,8 (2s, 2 Amid-CO); 154,5 (s, O-
($\text{CDCl}_3 + \text{d}_6\text{-DMSO}$) CON); 136,5, 127,9, 127,5 und 127,4 (6 arom.
C); 65,2 (t, CH_2Ph); 62,0 und 56,2 (2s, 2 $\alpha\text{-C}$);
37,2 (qa, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 31,8 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);
25,3 und 24,6 (2qa, 3 $\alpha\text{-C-CH}_3$); 17,3 und 16,8
(2qa, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

MS. : 378 (M^+ , --), 305 (6), 197 (28), 185 (23), 148
(8), 129 (34), 115 (7), 108 (32), 91 (100), 86
(93), 84 (33), 79 (44), 77 (28), 72 (76), 69 (21)
58 (30), 51 (13), 44 (18), 42 (41).

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$: Ber. C 63,50 H 8,26 N 11,11%
(378,24) Gef. " 63,47 " 8,21 " 10,96%

6.3. N-Acetyl- α -(t-butyl)-Ala-Aib- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (11r)

Nach Vorschrift A wurden 200mg (1,1mmol) 10ad und 120mg (1,1mmol)
1a in 10ml abs. Acetonitril 5 Tage bei RT. gerührt. Das Lösungs-
mittel wurde dann abgedampft und der Rückstand mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ges.}$
 NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Aus der organischen Phase kristalli-
sierte über Nacht bei 0° 152mg (46%) 11r (sublimiert ab 298°).

IR. (KBr) : 3370 (s), 3340 (s), 2990 (m), 2985 (m), 2940 (m),
1680 (s), 1650 (s), 1630 (s), 1520 (s), 1395 (m),
1380 (m), 1365 (m), 1280 (m), 1200 (w), 1165 (m),
1120 (m).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 7,60 und 6,27 (2br.s., 2 CONH); 2,97 (s,
($\text{d}_3\text{-MeOD}$) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,91 (s, CH_3CO); 1,57 (s,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,52 (s, 2 $\alpha\text{-CH}_3$); 0,93 (s,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS. : 299 (M^+ , 1), 242 (6), 200 (5), 198 (5), 160 (8),
157 (13), 142 (65), 127 (12), 115 (9), 100 (100),
86 (20), 72 (12), 44 (17), 43 (20), 42 (15).

$C_{15}H_{29}N_3O_3$	: Ber.	C 60,17	H 9,76	N 14,03%
(299,41)	Gef.	" 59,98	" 9,83	" 13,82%

6.4. N-Acetyl- α -cyclopropyl-Ala- β -isopropyl-Ala-N(CH₃)₂ (11s)

Nach Vorschrift A wurden 140mg (0,82mmol) 10ae und 115mg (0,82mmol) 1d in 7ml abs. Acetonitril während 4 Std. bei RT. gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 240mg (94%) 11s vom Smp. 194,3-195,0° isoliert.

IR.(KBr) : 3350 (s), 3320 (s), 3005 (m), 2975 (m), 1675 (s), 1660 (s), 1625 (s), 1520 (s), 1470 (m), 1450 (m), 1395 (m), 1375 (m), 1295 (m), 1200 (w), 1170 (w), 1140 (m).

¹H-NMR.(200MHz) : *) 3,04 (br.s, N(CH₃)₂); 2,38-2,24 (m, CH(CH₃)₂); 1,96 und 1,95 (2s, CH₃CO); 1,70-1,50 (m, CH(CH₂)₂); 1,38 und 1,37 (2s, α -CH₃); 1,14 und 1,12 (2s, α -CH₃); 1,02, 1,00, 0,88 und 0,87 (4d, J=6,7, CH(CH₃)₂); 0,55-0,48 (m, CH(CH₂)₂).

¹³C-NMR.(100MHz) : *) 173,2, 172,9, 172,8, 172,7, 171,3 und 171,0 (6s, 3 Amid-CO der zwei Diastereomeren); 63,8, 60,9 und 60,6 (3s, 2 α -C); 38,9 und 38,6 (2qa, N(CH₃)₂); 33,8 und 33,7 (2d, CH(CH₃)₂); 23,92 und 23,87 (2qa, α -CH₃); 19,9, 18,8, 18,6, 18,5, 18,3, 18,1 und 17,9 (Signale für CH₃CO, α -CH₃, CH(CH₃)₂ und CH(CH₂)₂); 3,1, 2,7, 2,1 und 1,9 (4t, CH(CH₂)₂ der beiden Diastereomeren).

MS. : 311 (M⁺, --), 267 (1), 239 (2), 223 (4), 185 (20), 154 (6), 143 (6), 126 (58), 115 (7), 86 (100), 84 (85), 72 (41), 70 (12), 43 (26), 41 (40).

*) Spektrum des Gemisches der beiden Diastereomeren.

$C_{16}H_{29}N_3O_3$	: Ber.	C 61,71	H 9,39	N 13,49%
(311,43)	Gef.	" 61,58	" 9,36	" 13,51%

b) durch Kopplung von N-Acylaminosäuren 10 mit L-Phenylalanin:

Die Dipeptide 11bq, 11bm, 11cm und 11bh wurden bereits früher vollständig beschrieben¹⁹⁾.

6.5. N-Acetyl-DL- α -methyl- β -(4-methoxyphenyl)-Ala-L-Phe-N(CH₃)₂
(11ac/11ac')

Ein Gemisch von 500mg (2mmol) DL-10ac, 323mg (2mmol) CDI und 544mg (2mmol) 18 · HBr in 3ml abs. THF wurde 24 Std. bei RT. gerührt und nach Vorschrift F aufgearbeitet. Man isolierte 778mg (91%) eines Diastereomergemisches 11ac und 11ac'. "Flash-Chromatographie" an Kieselgel mit Aether/2-Propanol (4/1) lieferte 319mg (41%) 11ac (DL) vom Smp. 190,3-190,6° und 303mg (39%) 11ac' (LL) vom Smp. 154,6-155,3°.

11ac: $[\alpha]_D^{20}(c=0,95 \text{ in } CHCl_3)=+12,0^\circ$; R_F -Wert=0,43 (Aether/2-Propanol (4/1)); $k'=2,6$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.(KBr) : 3380 (m), 3310 (m), 3040 (w), 2940 (m), 1680 (s), 1660 (s), 1640 (s), 1540 (s), 1515 (s), 1460 (s), 1420 (m), 1370 (m), 1305 (m), 1255 (s), 1180 (m), 1140 (m), 1040 (m), 850 (m), 820 (w), 760 (w), 710 (m).

¹H-NMR.(200MHz) : 7,30-6,73 (m, 9 arom.H und CONH); 6,19 (br.s, (CDCl₃) CONH); 5,16-5,04 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,76 (s, OCH₃); 3,36-3,16 (AB-System, $J_{AB}=14$, CH₂-C₆H₄-); 3,06-2,96 (AB-Teil eines ABX-Systems, CH₂Ph); 2,87 und 2,65 (2s, N(CH₃)₂); 1,96 (s, CH₃CO); 1,50 (s, α -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR. (100MHz)}$: 172,7, 170,6 und 169,5 (3s, 3 Amid-CO); 158,1, (CDCl₃) 135,9, 130,8, 129,1, 128,1, 126,7 und 113,2 (12 arom.C); 60,5 (s, α -C); 54,9 (qa, OCH₃); 50,3 (d, α -CH); 39,6 und 39,2 (2t, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ und $\underline{\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-}$); 36,6 und 35,4 (2qa, N(CH₃)₂); 23,8 und 23,5 (2qa, α -CH₃ und CH₃CO).

MS. : 427 (M⁺, --), 366 (37), 321 (11), 294 (17), 286 (27), 262 (16), 206 (27), 189 (36), 175 (98), 164 (92), 121 (97), 91 (48), 77 (18), 72 (44), 46 (100), 43 (43), 42 (42).

C₂₄H₃₃N₃O₄ : Ber. C 67,42 H 7,78 N 9,83%
(427,53) Gef. " 67,78 " 7,65 N 9,83%

llac': [α]_D(c=1,18 in CHCl₃)=+36,3°; R_F-Wert=0,32 (Aether/2-Propanol (4/1)); k'=3,7 Aether/Aethanol (93/7).

IR. (KBr) : 3390 (s), 3310 (s), 3040 (m), 2945 (m), 1680 (s), 1660 (s), 1635 (s), 1545 (s), 1515 (s), 1460 (s), 1420 (m), 1380 (m), 1300 (m), 1250 (s), 1180 (m), 1145 (m), 1035 (m), 850 (m), 720 (m), 700 (m).

$^1\text{H-NMR. (200MHz)}$: 7,30-6,73 (9 arom.H und CONH); 6,02 (br.s, CONH); (CDCl₃) 5,16-5,04 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,76 (s, OCH₃); 3,38-3,16 (AB-System, J_{AB}=14, $\underline{\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-}$); 3,06-2,96 (AB-Teil eines ABX-Systems, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$); 2,85 und 2,61 (2s, N(CH₃)₂); 1,94 (s, CH₃CO); 1,52 (s, α -CH₃).

$^{13}\text{C-NMR. (100MHz)}$: 172,8, 170,6 und 169,4 (3s, 3 Amid-CO); 158,1, 136,1 (CDCl₃) 130,8, 129,1, 128,1, 126,7 und 113,2 (12 arom.C); 60,4 (s, α -C); 54,9 (qa, OCH₃); 50,5 (d, α -CH); 40,0 und 39,0 (2t, $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ und $\underline{\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-}$); 36,6 und 35,4 (2qa, N(CH₃)₂); 23,8 und 23,3 (2qa, α -CH₃ und CH₃CO).

MS. : 427 (M^+ , --), 366 (34), 321 (11), 294 (18), 286 (20), 262 (14), 206 (29), 189 (31), 175 (100), 164 (99), 121 (98), 91 (46), 77 (17), 72 (42), 46 (99), 43 (44), 42 (41).

$C_{24}H_{33}N_3O_4$: Ber. C 67,42 H 7,78 N 9,83%
(427,53) Gef. " 67,58 " 7,76 " 9,89%

6.6. N-Acetyl-DL- α -(t-butyl)-Ala-L-Phe-N(CH₃)₂ (1lad/1lad')

Ein Gemisch von 900mg (4,8mmol) 10ad, 779mg (4,8mmol) CDI und 1,31g 18 · HBr in 10ml abs. Methylenchlorid wurde 67 Std. bei RT. gerührt. Die Lösung wurde anschliessend nacheinander mit 2N HCl und ges. Bicarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde dann zur Trockene eingedampft und der zurückbleibende Festkörper mit Aether versetzt, filtriert und mit Aether gewaschen. Man erhielt 528mg (32%) der beiden Epimeren 1lad und 1lad', welche durch "Flash-Chromatographie" an Kieselgel mit Aether/2-Propanol (4/1) getrennt wurden. Auf diese Weise wurden 201mg (12% bzgl. Edukt) 1lad (DL), (Zers. ab 206°) und 185mg (11%) 1lad' (LL) vom Smp. 219,5-219,8° isoliert.

Eindampfen der vereinigten Aetherphasen ergab 776mg (41%) der Imidazolinone 2lad und 2lad' (vgl. Kap. 11.1). Aus der sauren, wässrigen Phase kristallisierten nach einiger Zeit 207mg (23%) 10ad aus.

1lad: $[\alpha]_D(c=0,925 \text{ in } CHCl_3)=19,9^{\circ}$; R_F -Wert=0,43 Aether/2-Propanol (4/1); $k'=3,5$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.(KBr) : 3410 (m), 3330 (m), 2980 (m), 2960 (m), 1670 (s), 1650 (s), 1635 (s), 1500 (m), 1440 (m), 1400 (s), 1270 (w), 1145 (w), 1090 (w), 930 (w), 730 (s), 705 (m).

$^1\text{H-NMR}$, (90MHz) : 7,27 (5 arom.H); 6,74 (br.d, $J=7$, CONH); 6,00 (br.s, (CDCl₃) CONH); 5,25-5,00 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,27-2,73 (AB-Teil eines ABX-Systems, CH₂Ph); 2,84 und 2,52 (2s, N(CH₃)₂); 2,00 (s, CH₃CO); 1,66 (s, α -CH₃); 1,01 (s, C(CH₃)₃).

$^{13}\text{C-NMR}$, (100MHz): 171,14, 171,05 und 169,9 (3s, 3 Amid-CO); 136,1, (CDCl₃) 129,1, 128,1 und 126,7 (6 arom.C); 65,3 (s, α -C); 50,5 (d, α -CH); 39,5 (t, CH₂Ph); 36,7 und 35,4 (2qa, N(CH₃)₂); 36,5 (s, C(CH₃)₃); 25,6 (qa, C(CH₃)₃); 23,8 (qa, CH₃CO); 17,0 (qa, α -CH₃).

MS. : 361 (M⁺, 1), 287 (65), 242 (49), 214 (90), 176 (81), 143 (63), 131 (38), 121 (36), 104 (91), 101 (84), 91 (42), 83 (38), 77 (23), 72 (100), 57 (51), 41 (87).

C₂₀H₃₁N₃O₃ : Ber. C 66,45 H 8,64 N 11,63%
(361,48) Gef. " 66,37 " 8,40 " 11,84%

11ad': [α]_D(c=0,593 in CHCl₃)=+22,6°; R_F-Wert=0,26 Aether/
2-Propanol (4/1); k'=6,1 Aether/Aethanol (93/7).

IR, (KBr) : 3390 (m), 3330 (s), 2980 (m), 2960 (m), 2935 (m), 1675 (s), 1660 (s), 1635 (s), 1500 (s), 1405 (s), 1365 (m), 1285 (m), 1135 (m), 1095 (w), 730 (m), 700 (m), 680 (w), 640 (m).

$^1\text{H-NMR}$, (90MHz) : 7,24 (5 arom.H); 6,78 (br.d, $J=7$, CONH); 6,11 (br.s, (CDCl₃) CONH); 5,24-5,01 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,24-2,78 (AB-Teil eines ABX-Systems, CH₂Ph); 2,84 und 2,6 (2s, N(CH₃)₂); 1,98 (s, CH₃CO); 1,62 (s, α -CH₃); 1,01 (s, C(CH₃)₃).

MS. : 361 (M^+ , 6), 305 (5), 287 (73), 242 (39), 214 (81),
176 (61), 142 (88), 131 (20), 120 (64), 104 (48), 100
(100), 91 (26), 83 (24), 77 (11), 72 (78), 57 (35),
46 (38), 41 (47).

$C_{20}H_{31}N_3O_3$: Ber. C 66,45 H 8,64 N 11,63%
(361,48) Gef. " 66,32 " 8,71 " 11,44%

6.7. N-Acetyl-DL- α -cyclopropyl-Ala-L-Phe-N(CH₃)₂ (11ae/11ae')

Ein Gemisch von 300mg (1,8mmol) DL-10ae, 284mg (1,8mmol) CDI und 479mg (1,8mmol) 18·HBr in 3ml abs. Methylenchlorid wurde 15 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann nach Vorschrift F aufgearbeitet. Man isolierte 550mg (87%) der beiden Epimeren 11ae und 11ae'.

Trennung von 300mg des Epimerengemisches mittels "Flash-Chromatographie" (Aether/2-Propanol (4:1)) ergab 108mg (36%) 11ae (DL) vom Smp. 159,1-159,2^o und 75mg (25%) 11ae' (LL) vom Smp. 196^o.

11ae: $[\alpha]_D^{20}(c=1,033 \text{ in } CHCl_3)=+33,5^o$; $R_F\text{-Wert}=0,3$ (Tailing),
Aether/2-Propanol (4/1); $k'=4,9$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.(KBr) : 3390 (m), 3300 (s), 3030 (w), 2965 (w), 2940 (m),
1675 (s), 1660 (s), 1640 (s), 1540 (s), 1505 (s),
1410 (m), 1370 (m), 1295 (m), 1150 (m), 1100 (w), 735
(w), 700 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,33-7,1 (5 arom. H und CONH); 6,9 (br.s, CONH);
(CDCl₃) 5,23-5,00 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,27-2,80
(AB-Teil eines ABX-Teils, CH₂Ph); 2,86 und 2,62
(2s, N(CH₃)₂); 1,97 (s, CH₃CO); 1,57-1,2 (m,
CH(CH₂)₂); 1,30 (s, α -CH₃); 0,60-0,33 (m,
CH(CH₂)₂).

$^{13}\text{C-NMR. (100MHz)}$: 172,2, 170,5 und 169,3 (3s, 3 Amid-CO); 136,0,
(CDCl_3) 129,3, 128,0 und 126,6 (6 arom.C); 59,5 (s, α -C); 50,5
(d, α -CH); 39,4 (t, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 36,6 und 35,4 (2qa,
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 23,6 und 18,8 (2qa, α - CH_3 und
 CH_3CO); 18,2 (d, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2$); 2,2 und 1,4 (2t,
 $\text{CH}(\underline{\text{CH}_2})_2$).

MS. : 345 (M^+ , 1), 300 (2), 273 (2), 219 (6), 177 (9), 154
(16), 126 (95), 120 (47), 101 (9), 91 (14), 84 (100),
72 (27), 43 (23).

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: Ber. C 66,06 H 7,88 N 12,17%
(345,44) Gef. " 66,00 " 7,70 " 12,40%

11ae': $[\alpha]_D(c=1,03 \text{ in } \text{CHCl}_3)=+37,0^\circ$; $R_F\text{-Wert}=0,24$ (Tailing),
Aether/2-Propanol (4/1); $k'=7,2$ Aether/Aethanol (93/7).

IR. (KBr) : 3360 (m), 3270 (s), 3025 (m), 2940 (m), 1670 (s), 1660
(s), 1640 (s), 1535 (s), 1500 (s), 1420 (m), 1400 (m),
1370 (m), 1290 (m), 1140 (m), 1100 (m), 735 (m), 700
(s).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 7,33-7,10 (5 arom.H und CONH); 6,86 (br.s, CONH);
(CDCl_3) 5,23-5,00 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,27-2,80
(AB-Teil eines ABX-Systems, CH_2Ph); 2,83 und 2,68
(2s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,94 (s, CH_3CO); 1,57-1,20 (m,
 $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2$); 1,24 (s, α - CH_3); 0,60-0,33 (m,
 $\text{CH}(\underline{\text{CH}_2})_2$).

$^{13}\text{C-NMR. (100MHz)}$: 172,2, 170,5 und 169,3 (3s, 3 Amid-CO); 136,0,
(CDCl_3) 129,3, 128,0 und 126,6 (6 arom.C); 59,5 (s, α -C); 50,4
(d, α -CH); 39,3 (t, $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 36,7 und 35,4 (2qa,
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 23,6 und 18,8 (2qa, α - CH_3 und
 CH_3CO); 18,1 (d, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2$); 2,2 und 1,4 (2t,
 $\text{CH}(\underline{\text{CH}_2})_2$).

MS. : 345 (M^+ , 1), 300 (1), 273 (2), 219 (5), 176 (11), 154 (14), 126 (94), 120 (50), 101 (8), 91 (17), 84 (100), 72 (34), 42 (29).

$C_{19}H_{27}N_3O_3$: Ber. C 66,06 H 7,88 N 12,17%
(345,44) Gef. " 66,02 " 8,01 " 12,12%

6.8. N-Acetyl-DL- α -isopropyl-Ala-L-Phe-N(CH₃)₂ (1laf/1laf')

Wurde ein Gemisch von 400mg (2,31mmol) DL-10af, 374mg (2,31mmol) CDI und 631mg (2,31mmol) 18.HBr während 45 Std. nach der unter 6.6 beschriebenen Methode behandelt, erhielt man 190mg (25%) der Imidazolinone 2laf und 2laf' (vgl. Kap. 11.2), sowie 295mg (37%) eines Gemisches der beiden Epimeren 1laf und 1laf'. Wurde die Reaktionszeit verdoppelt, isolierte man 39% der Imidazolinone und 42% der epimeren Dipeptide.

Umkristallisation von 500mg des Epimerengemisches 1laf und 1laf' aus Methylenchlorid ergab 205mg (41%) reines 1laf vom Smp. 211,2-212,2°.

Die beiden Epimeren konnten chromatographisch nur mit analytischer HPLC (vgl. 3.5, Tab. 18) vollständig getrennt werden.

1laf: $[\alpha]_D^{20}(c=0,983 \text{ in EtOH})=+12,6^\circ$; R_F -Wert=0,4 (Tailing),
Aether/2-Propanol (4/1); $k'=2,6$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.(KBr) : 3395 (s), 3300 (s), 3035 (w), 2975 (m), 2945 (m), 1675 (s), 1660 (s), 1640 (s), 1540 (s), 1500 (s), 1410 (m), 1370 (m), 1270 (m), 1185 (m), 1145 (m), 1100 (m), 710 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,40-7,03 (5 arom.H und CONH); 6,23 (br.s, CONH); 5,27-4,97 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,32-2,77 (AB-Teil eines ABX-Systems, CH₂Ph); 2,87 und 2,61 (2s, N(CH₃)₂); 2,37 (sp, J=6,6, CH(CH₃)₂); 1,97 (s, CH₃CO); 1,52 (s, α -CH₃); 0,92 und 0,86 (2d, J=6,6, CH(CH₃)₂).

$^{13}\text{C-NMR.}(100\text{MHz})$: 172,4, 170,8 und 169,6 (3s, 3 Amid-CO); 136,2, (CDCl₃) 129,2, 128,2 und 126,7 (6 arom.C); 63,4 (s, α -C); 50,6 (d, α -CH); 39,6 (t, CH_2Ph); 36,7 und 35,4 (2qa, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 34,1 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 24,1 (qa, α -CH₃); 17,9 (qa, CH_3CO); 17,2 (s, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

MS. : 347 (M^+ , 8), 304 (11), 286 (22), 262 (13), 219 (13), 189 (30), 177 (33), 156 (33), 128 (76), 120 (60), 91 (12), 86 (100), 72 (35), 69 (17), 46 (44), 43 (33).

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$: Ber. C 65,68 H 8,41 N 12,10%
(347,45) Gef. " 65,45 " 8,35 " 12,12%

1laf': [α]_D(c=1,055 in CHCl_3)=+34,5°; R_F -Wert=0,29 (Tailing),
Aether/2-Propanol (4/1); k' =4,6 Aether/Aethanol (93/7).

IR.(KBr) : 3390 (s), 3305 (s), 3040 (w), 3000 (w), 2960 (m), 2940 (m), 1675 (s), 1660 (s), 1640 (s), 1530 (s), 1500 (s), 1405 (m), 1370 (m), 1285 (m), 1185 (w), 1105 (m), 710 (m).

$^1\text{H-NMR.}(90\text{MHz})$: 7,37-7,10 (5 arom.H und CONH); 6,08 (br.s, CONH); (CDCl₃) 5,27-4,97 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,31-2,80 (AB-Teil eines ABX-Systems, CH_2Ph); 2,87 und 2,68 (2s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,37 (sp, $J=6,6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,00 (s, CH_3CO); 1,48 (s, α -CH₃); 0,94 und 0,82 (2d, $J=6,6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-NMR.}(100\text{MHz})$: 172,5, 170,8 und 169,8 (3s, 3 Amid-CO); 136,2, (CDCl₃) 129,2, 128,2 und 126,7 (6 arom. C); 63,5 (s, α -C); 50,5 (d, α -CH); 39,4 (t, CH_2Ph); 36,7 und 35,5 (2qa, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 33,9 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 24,1 (qa, α -CH₃); 17,5 (qa, CH_3CO); 17,2 (qa, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

MS. : 347 (M^+ , 4), 304 (3), 274 (100), 189 (27), 175 (11), 161 (29), 148 (14), 128 (30), 120 (28), 105 (11), 91 (15), 86 (42), 72 (14), 57 (35), 43 (33).

$C_{19}H_{29}N_3O_3$: Ber. C 65,68 H 8,41 N 12,10%
(347,45) Gef. " 65,47 " 8,30 " 11,87%

6.9. N-Acetyl-DL-Val-L-Phe-N(CH₃)₂ (11a1/11a1')

Nach Vorschrift F wurden 600mg (3,77mmol) DL-10a1, 611mg (3,77mmol) CDI und 1,03g (3,77mmol) 18·HBr in 3ml abs. THF während 5 Std. umgesetzt. Nach Trocknung am HV. wurden 1,16g (92%) des Epimerengemisches von 11a1 und 11a1' als amorpher Festkörper isoliert. Trennung von 700mg der beiden Epimeren durch "Flash-Chromatographie" an Kieselgel mit Aether/2-Propanol (4/1) lieferte 326mg (45%) 11a1 (LL) vom Smp. 138,8-139,0° und 294mg (42%) 11a1' (DL) vom Smp. 151,1-151,7°.

11a1: $[\alpha]_D^{20}(c=1,03 \text{ in } CHCl_3) = -4,27^\circ$; R_F -Wert=0,46 Aether/2-Propanol (4/1); $k' = 2,8$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.(KBr) : 3540 (m), 3460 (m), 3300 (s), 3080 (m), 2970 (m), 2940 (m), 1670 (s), 1650 (s), 1635 (s), 1550 (s), 1500 (m), 1420 (m), 1400 (m), 1375 (m), 1270 (m), 1095 (w), 760 (m), 715 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,44 (br.d, J=8,3, CONH); 7,30-7,15 (5 arom.H); (CDCl₃) 6,56 (br.d, J=9, CONH); 5,20-5,09 (qa-ähnliches Signal, α -CHCH₂Ph); 4,48 und 4,45 (2d, J=9, α -CHCH(CH₃)₂); 3,00 (d-ähnliches Signal, CH₂Ph); 2,89 und 2,66 (2s, N(CH₃)₂); 2,11-2,06 (m, CH(CH₃)₂); 2,02 (s, CH₃CO); 0,92 und 0,90 (2d, J=6,8, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100MHz): 171,9, 170,7 und 169,8 (3s, 3 Amid-CO); 136,0, 129,5, (CDCl₃) 129,0, 128,0 und 126,5 (6 arom.C); 57,8 und 50,0 (2d, α-CH); 39,3 (t, CH₂Ph); 36,7 und 35,5 (2qa, N(CH₃)₂); 31,2 (d, CH(CH₃)₂); 22,8 (qa, CH₃CO); 19,1 und 18,0 (2qa, CH(CH₃)₂).

MS. : 333 (M⁺, 3), 261 (2), 219 (4), 175 (17), 142 (16), 120 (100), 114 (34), 101 (22), 91 (12), 72 (60), 55 (12), 43 (15).

C₁₈H₂₇N₃O₃ : Ber. C 64,84 H 8,16 N 12,61%
(333,43) Gef. " 64,53 " 7,91 " 12,54%

11a1': [α]_D(c=1,023 in CHCl₃)=+50,07°; R_F-Wert=0,33 Aether/2-Propanol (4/1); k'=4,7 Aether/Aethanol (93/7).

IR.(KBr) : 3310 (s), 3070 (w), 2960 (w), 2940 (w), 1670 (s), 1650 (s), 1640 (s), 1540 (s), 1500 (m), 1410 (m), 1370 (w), 1300 (w), 1265 (w), 1150 (w), 1090 (w), 705 (m).

¹H-NMR.(200MHz) : 7,61 (br.d, J=8,2, CONH), 7,31-7,19 (5 arom.H); 6,67 (CDCl₃) (br.d, J=8,8, CONH); 6,73-6,60 (qa-ähnliches Signal, α-CHCH₂Ph); 4,49 und 4,46 (2d, J=8,8, α-CHCH(CH₃)₂); 3,03-3,00 (d-ähnliches Signal, CH₂Ph); 2,88 und 2,71 (2s, N(CH₃)₂); 2,13-1,83 (m, CH(CH₃)₂); 2,00 (s, CH₃); 0,87 und 0,82 (2d, J=6,6, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 170,9, 170,8 und 169,6 (3s, 3 Amid-CO); 136,2, 129,0, (CDCl₃) 128,0 und 126,5 (6 arom.C); 57,6 und 50,0 (2d, α-CH); 39,3 (t, CH₂Ph); 36,7 und 35,5 (2qa, N(CH₃)₂); 31,3 (d, CH(CH₃)₂); 22,8 (qa, CH₃CO); 19,0 und 17,7 (2qa, CH(CH₃)₂).

MS. : 333 (M⁺, 2), 261 (3), 219 (4), 175 (12), 142 (11), 120 (100), 114 (33), 101 (24), 91 (10), 72 (87), 55 (14), 43 (21).

$C_{18}H_{27}N_3O_3$: Ber. C 64,84 H 8,16 N 12,61%
(333,43) Gef. " 65,04 " 8,24 " 12,74%

6.10. N-Acetyl-DL- α -(3-benzyloxy-propyl)-Ala-L-Phe-N(CH₃)₂
(llak/llak')

Nach Vorschrift F wurden 945mg (3,38mmol) DL-lOak, 549mg (3,38mmol) CDI und 924mg (3,38mmol) 18·HBr in 5ml abs. THF während 36 Std. bei RT. umgesetzt. Man isolierte 1,44g (94%) der Epimeren llak und llak', die infolge Tailing durch "Flash-Chromatographie" nicht vollständig getrennt werden konnten.

IR.(CHCl₃) : 3380 (m), 3310 (m), 2980 (m), 2940 (s), 2860 (m), 1670 (s), 1660 (s), 1640 (s), 1490 (s), 1450 (s), 1415 (m), 1405 (m), 1370 (m), 1090 (s), 975 (w).

¹H-NMR.(90MHz) : *) 7,43-6,90 (10 arom.H und CONH); 6,77' und (CDCl₃) 6,70 (br.s, CONH); 5,20-4,90 (qa-ähnliches Signal, α -CH); 4,47 (s, OCH₂Ph); 3,50-3,33 (t-ähnliches Signal, CH₂-O-); 3,07-2,77 (m, CH₂Ph); 2,85, 2,63' und 2,60 (3s, N(CH₃)₂); 2,38-1,37 (2m, α -CH₂CH₂); 1,80 (s, CH₃CO); 1,22' und 1,17 (2s, α -CH₃).

¹³C-NMR.(100MHz): 173,1, 170,5 und 169,2 (3s, 3 Amid-CO); 137,8, (CDCl₃) 136,0, 129,0, 128,0, 127,5, 127,3 und 126,6 (12 arom.C); 72,8 und 69,9 (2t, CH₂-O-CH₂Ph); 59,7 (s, α -C); 50,3 (d, α -CH); 39,2 (t, CH₂Ph); 34,0 (t, α -C-CH₂-); 36,5 und 35,3 (2qa, N(CH₃)₂); 24,0, 23,6 und 22,8 (2qa und 1t, CH₃CO und α -CH₃ und CH₂CH₂CH₂-O-).

*) Durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Aether liess sich das zweite Epimere anreichern (llan/llan' ca. 1:9). Mit ¹H-NMR-Spektrum die Signale von llak' gekennzeichnet.

MS. : 453 (M^+ , 1), 344 (18), 262 (21), 234 (12), 192 (7), 175 (10), 150 (26), 120 (17), 91 (100), 85 (35), 72 (25), 43 (12).

$C_{26}H_{35}N_3O_4$: Ber. C 68,85 H 7,78 N 9,27%
(453,54) Gef. " 69,00 " 7,64 " 9,54%

6.11. N-Acetyl-DL-phenylglycin-L-Phe-N(CH₃)₂ (llan/llan')

Nach Vorschrift F wurden 200mg (1mmol) DL-l0an, 168mg (1mmol) CDI und 283mg (1mmol) 18·HBr in 3ml abs. THF während 15 Std. umgesetzt. Man isolierte 350mg (92%) der Epimeren llan und llan'. "Flash-Chromatographie" an Kieselgel mit Aether/2-Propanol (4/1) ergab 169mg (46%) llan (LL) vom Smp. 159,1-159,2° und 162mg (44%) llan' (DL) vom Smp. 148,7-148,9°.

llan: $[\alpha]_D^{20}(c=1,005 \text{ in } CHCl_3)=+96,1^\circ$; $R_F=0,39$ Aether/2-Propanol (4/1); $k'=4,3$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.(CHCl₃) : 3410 (m), 3300 (m), 3000 (m), 2940 (m), 1670 (s), 1660 (s), 1640 (s), 1495 (s), 1420 (m), 1380 (m), 1135 (m), 1085 (m), 910 (m), 700 (m).

¹H-NMR.(200MHz) : 7,40-7,13 (11 arom.H und CONH); 6,97 (br.d, J=7,5, CONH); 5,64 (d, J=7,4, α-CHPh); 5,12-5,01 (X-Teil eines ABX-Systems, α-CHCH₂Ph); 3,08-2,91 (AB-Teil eines ABX-Systems, α-CHCH₂Ph); 2,81 und 2,54 (2s, N(CH₃)₂); 2,02 (s, CH₃CO).

MS. : 367 (M^+ , 1), 219 (59), 148 (36), 120 (64), 106 (100), 101 (18), 91 (30), 77 (19), 72 (54), 43 (31).

$C_{21}H_{25}N_3O_3$: Ber. C 68,64 H 6,86 N 11,44%
(367,44) Gef. " 68,60 " 6,84 " 11,47%

11an': $[\alpha]_D^{25} (c=0,225 \text{ in } \text{CHCl}_3) = -73,8^{\circ}$; R_F -Wert=0,17 Aether/
2-Propanol (4/1); $k'=6,0$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.(CHCl_3) : 3415 (m), 3300 (m), 3000 (m), 2940 (m), 1670 (s),
1650 (s), 1495 (s), 1420 (m), 1410 (m), 1375 (m),
1145 (m), 1085 (m), 700 (m).

$^1\text{H-NMR.}$ (200MHz) : 7,32 (s, 5 arom.H); 7,16-7,10 (2 arom.H und
(CDCl_3) CONH); 6,91-6,81 (3 arom.H und CONH); 5,49 (d,
J=6,9, α -CHPh); 5,17-5,06 (qa-ähnliches Signal, α -
CHCH₂Ph); 2,87 und 2,74 (2s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,84-
2,80 (d-ähnliches Signal, CH₂Ph); 2,00 (s,
CH₃CO).

MS.(CI) : 368 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$	: Ber. C 68,64	H 6,86	N 11,44%
(367,44)	Gef. " 68,93	" 7,11	" 11,20%

6.12. N-Benzoyl-DL- α -vinyl-Ala-L-Phe-N(CH₃)₂ (11bb/11bb')

Durch eine Suspension von 150mg (0,61mmol) 2bb in 5ml abs. Toluol wurde während 2-3 Min. trockenes HCl geleitet und dann während 30 Min. bei 80-90° weitergerührt. das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand über eine kurze Aloxsäule mit Aether filtriert. Das auf diese Weise erhaltene, feuchtigkeitsempfindliche Azlacton 13bb (ca. 89%) wurde direkt weiter behandelt.

Eine Lösung von 120mg 13bb, 115mg 18 und 10mg p-Toluolsulfonsäure in 7ml abs. Acetonitril wurde während 18 Std. unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit 10ml Methylenchlorid und 2mal mit 10ml 2N HCl- und ges. NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt. Man erhielt 221mg (ca. 94%) eines Epimerengemisches von 11bb und 11bb' vom Smp. 162,2-163,0°, welches sich durch "Flash-Chromatographie" nicht trennen liess. Durch Kristallisation aus CH_2Cl_2 /Aether/Pentan liessen sich die Epimeren anreichern (11bb/11bb' ca. 1:8).

IR.(CHCl₃) : 3400 (m), 3010 (m), 2945 (w), 1650 (s), 1505 (s),
1485 (s), 1450 (m), 1420 (m), 940 (m), 700 (m).

¹H-NMR.(200MHz): *) 7,84-7,13 (10 arom.H und 1 CONH); 7,02' und
(CDCl₃) 6,94 (2br.d, J=7,9, CONH); 6,21', 6,12' und 6,18,
6,09 (2dxd, J_{cis}=10,1, J_{trans}=11,0, J_{gem}=0,
CH=CH₂); 5,47-5,36 (m, CH=CH₂); 5,18-5,04
(m, α-CH); 3,02' und 2,99 (2d-ähnliche Signale,
CH₂Ph); 2,88', 2,71' und 2,87, 2,65 (4s,
N(CH₃)₂); 1,77 und 1,71' (2s, α-CH₃).

MS.(CI) : 394 (M⁺+1, 100).

C₂₃H₂₇N₃O₃ : Ber. C 70,20 H 6,92 N 10,68%
(393,48) Gef. " 70,45 " 6,65 " 10,95%

7. Synthese der N-Acyl-aminosäuremethylester vom Typ 12 durch selektive Amidspaltung

Die N-Acyl-aminosäureester 12ba, 12ca wurden bereits vollständig
beschrieben¹⁹⁾.

7.1. N-Acetyl-D-α-(t-butyl)-Ala-OCH₃ (D-12ad)

Eine Lösung von 102mg (0,28mmol) 11ad (DL) in 1,5ml abs. Methanol
wurde nach Vorschrift D behandelt; dabei isolierte man 52mg (92%) D-(-)
-12ad vom Smp. 106,4-107,2°; [α]_D(c=0,45 in CHCl₃)=-11,3°.

IR.(CHCl₃) : 3470 (m), 2990 (m), 1735 (s), 1670 (s), 1500 (s),
1445 (m), 1410 (m), 1380 (m), 1290 (m), 1270 (m),
1160 (m), 1120 (s), 980 (w).

*) Mit ' sind die Signale von 11bb' gekennzeichnet.

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 6,00 (br.s, CONH); 3,70 (s, OCH_3); 2,00 (s, CH_3CO); 1,63 (s, $\alpha\text{-CH}_3$); 1,03 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).
(CDCl_3)

MS. : 201 (M^+ , --), 145 (21), 142 (35), 113 (32), 102 (96), 100 (99), 85 (13), 70 (11), 57 (25), 41 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: Ber. C 59,67 H 9,52 N 6,96%
(201,26) Gef. " 59,51 " 9,77 " 6,78%

7.2. N-Acetyl-L- α -(t-butyl)-Ala-OCH₃ (L-12ad')

Wie unter 7.1 beschrieben, wurden 115mg (0,32mmol) 11ad' (LL) in 1,5ml abs. Methanol behandelt. Man isolierte 59mg (92%) L-(+)-12ad vom Smp. 105,9-106,6°; $[\alpha]_D^{20}(\text{c}=1,01 \text{ in } \text{CHCl}_3)=+10,8^\circ$.

Die spektralen Daten sind mit denjenigen von D-(-)-12ad (vgl. 7.1) identisch.

7.3. N-Acetyl-DL- α -isopropyl-Ala-OCH₃ (DL-12af)

Eine Lösung von 180mg (0,52mmol) DL-11af in 3ml abs. Methanol wurde nach Methode D behandelt, dabei isolierte man 93mg (96%) DL-12af als öliges Produkt.

IR. (CHCl₃) : 3455 (w), 3415 (w), 2980 (s), 2880 (m), 1735 (s), 1680 (s), 1505 (s), 1450 (m), 1380 (m), 1155 (s), 990 (w), 915 (s).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 6,40 (br.s, CONH); 3,73 (s, OCH_3); 2,20 (sp, J=7, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,00 (s, CH_3CO); 0,97 und 0,90 (2d, J=7, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).
(CDCl_3)

MS. : 187 (M^+ , --), 144 (22), 120 (35), 102 (100), 86 (70), 70 (9), 60 (11), 43 (37), 42 (41).

7.4. N-Acetyl-D- α -cyclopropyl-Ala-OCH₃ (D-12ae)

Nach Vorschrift D wurden 133mg (0,39mmol) 11ae (DL) in 1,5ml abs. Methanol behandelt. Man isolierte 68mg (95%) D-(-)-12ae als öliges Produkt; $[\alpha]_D$ (c=0,915 in CHCl₃)=-13,0°.

IR.(CHCl₃) : 3450 (m), 3000 (m), 2960 (m), 2880 (m), 1740 (s), 1680 (s), 1500 (s), 1450 (m), 1385 (m), 1295 (m), 1270 (m), 1155 (m), 1130 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 6,30 (br.s, CONH); 3,73 (s, OCH₃); 2,00 (s, CH₃CO); 1,40 (s, α -CH₃); 1,37-1,20 (m, CH(CH₂)₂); 0,57-0,37 (m, CH(CH₂)₂).

MS. : 185 (M⁺, --), 144 (3), 142 (8), 126 (52), 102 (20), 98 (23), 84 (100), 43 (60), 42 (33).

7.5. N-Acetyl-L- α -cyclopropyl-Ala-OCH₃ (L-12ae')

Wie unter 7.4 beschrieben, wurden 164mg (0,48mmol) 11ae' (LL) in 2ml abs. Methanol behandelt. Es wurden 78mg (88%) L-(+)-12ae' als ölige Verbindung isoliert; $[\alpha]_D$ (c=0,685 in CHCl₃)=+11,0°.

Die spektralen Daten stimmen mit D-(-)-12ae überein (vgl. 7.4).

7.6. N-Benzoyl-DL- α -phenyl-Ala-OCH₃ (DL-12bg)

Nach Vorschrift D wurden 260mg (0,59mmol) 11bg¹⁹⁾ umgesetzt, dabei isolierte man 164mg (98%) DL-12bg vom Smp. 101-104°.

IR.(KBr) : 3250 (m), 3000 (w), 2950 (w), 1740 (s), 1640 (s), 1605 (m), 1580 (m), 1525 (s), 1490 (m), 1450 (m), 1315 (m), 1255 (m), 1120 (s), 920 (w), 725 (m), 695 (m).

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 7,90-7,20 (10 arom.H und CONH); 3,67 (s, OCH_3);
(CDCl_3) 2,13 (s, $\alpha\text{-CH}_3$).

MS. : 283 (M^+ , 1), 224 (26), 105 (100), 77 (46), 51 (17),
43 (35), 41 (11).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: Ber. C 72,07 H 6,05 N 4,95%
(283,3) Gef. " 71,86 " 6,07 " 4,82%

7.7. N-Benzoyl-D-Phe-OCH₃ (D-12bm)

Nach Vorschrift D wurden 150mg (0,34mmol) 11bm¹⁹⁾ (DL) in 2ml abs. Methanol umgesetzt, dabei isolierte man nach Chromatographie an Kieselgel mit Aether, 67mg (70%) D-12bm mit $[\alpha]_D^{20}(\text{c}=0,837 \text{ in EtOH})=+36,8^0$ (81% ee), (Lit. ($\text{c}=1,3$ ⁶³⁾ in EtOH)=-45,3⁰ für L-Isomeres).

In Ergänzung zu den in ⁶³⁾ angegebenen Daten ist das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgeführt:

$^1\text{H-NMR. (90MHz)}$: 7,82-7,07 (10 arom.H); 6,67 (br.d, $J=8,1$, CONH);
(CDCl_3) 5,20-4,98 (qa-ähnliches Signal, $\alpha\text{-CH}$); 3,73 (s, OCH_3); 3,25 (d, $J=6$, CH_2Ph).

7.8. N-Phenylacetyl-DL- α -isopropyl-Ala-OCH₃ (DL-12cf)

Nach Vorschrift D wurden 190mg (0,69mmol) DL-2cf in 3ml abs. MeOH umgesetzt. Man isolierte 173mg (95%) DL-12cf vom Smp. 103,9-104,0⁰.

IR.(KBr) : 3365 (s), 3010 (w), 2975 (m), 1725 (s), 1670 (s),
1535 (s), 1445 (m), 1400 (m), 1375 (m), 1315 (m),
1280 (s), 1215 (m), 1190 (m), 1155 (m), 1135 (m), 735
(s), 700 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,33 (s, CH₂Ph); 6,03 (br.s, CONH); 3,67 (s, (CDCl₃) OCH₃); 3,53 (s, CH₂Ph); 2,10 (sp, J=7, CH(CH₃)₂); 1,52 (s, α -CH₃); 0,79 und 0,76 (2d, J=7, CH(CH₃)₂).

MS. (CI) : 264 (M⁺+1, 100).

C₁₅H₂₁NO₃ : Ber. C 68,41 H 8,04 N 5,32%
(263,33) Gef. " 68,66 " 8,28 " 5,20%

7.9. N-Benzoyl-DL-α-isopropyl-Ala-OCH₃ (DL-12bf)

Nach Vorschrift D wurden 200mg (0,76mmol) DL-2bf in 3ml abs. Methanol umgesetzt; dabei isolierte man 186mg (98%) DL-12bf als öliges Produkt.

IR.(CHCl₃) : 3430 (w), 3420 (m), 3000 (m), 2975 (m), 1740 (s), 1670 (s), 1585 (m), 1515 (s), 1488 (s), 1450 (m), 1380 (m), 1290 (m), 1150 (m), 1120 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,90-7,27 (5 arom.H); 6,88 (br.s, CONH); 3,43 (s, OCH₃); 2,40 (sp, J=7, CH(CH₃)₂); 1,68 (s, -CH₃); 1,03 und 0,95 (2d, J=7, CH(CH₃)₂).

MS. : 249 (M⁺, --), 206 (4), 190 (7), 122 (12), 105 (100), 77 (41), 51 (12), 43 (9), 42 (8).

8. Synthese von N-Acyl-dipeptiden vom Typ 14 durch selektive Amidspaltung

8.1. N-Acetyl-α-cyclopropyl-Ala-Phe (14ae)

Nach Vorschrift C wurden 155mg (0,45mmol) 11ae/11ae' und 253mg (4,5mmol) KOH in 1,5ml 50proz. Aethanol während 3 Std. umgesetzt; dabei isolierte man 129mg (90%) 14ae (Racemat) vom Smp. 193,0-193,5°.

IR.(KBr) : 3370 (m), 3280 (s), 3070 (m), 3010 (m), 2940 (m),
1705 (s), 1660 (s), 1630 (s), 1555 (s), 1525 (s),
1440 (m), 1385 (m), 1320 (m), 1255 (m), 1170 (m),
935 (m), 900 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,20-7,00 (5 arom.H); 4,73-4,50 (qa-ähnliches
(CDCl₃+d₃-MeOD) Signal, α-CH); 3,13-2,93 (d-ähnliches Signal,
CH₂Ph); 2,73 (s, CH₃CO); 1,43-1,00 (m,
CH(CH₂)₂); 1,00 und 0,93 (2s, (1:1), α -
CH₃); 0,37-0,13 (m, CH(CH₂)₂).

MS. : 318 (M⁺, 1), 300 (11), 181 (89), 148 (28), 131
(20), 126 (64), 120 (13), 103 (34), 91 (70), 84
(93), 67 (73), 53 (34), 43 (70), 42 (100).

C₁₇H₂₂N₂O₄ : Ber. C 64,13 H 6,97 N 8,80%
(318,37) Gef. " 63,95 " 7,11 " 8,75%

8.2. N-Phenylacetyl-Phe-Phe (14cm)

Nach Vorschrift C wurden 100mg (0,22mmol) 11cm (LL)¹⁹⁾ und 123mg
(2,2mmol) KOH in 1,5ml 50proz. Aethanol während 3 Std. umgesetzt. Man
isolierte 88mg (93%) 14cm (Racemat) vom Smp. 192-193°.

IR.(KBr) : 3320 (m), 3240 (m), 3070 (m), 3040 (m), 2940 (m),
1730 (s), 1660 (s), 1630 (s), 1545 (s), 1500 (m),
1455 (m), 1385 (m), 1240 (m), 1205 (m), 745 (m),
730 (m), 705 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,87-7,73 (15 arom.H und 2 CONH); 4,87-4,50 (m,
(CDCl₃+d₆-DMSO) 2 α -CH); 3,50 und 3,43 (2s, (1:4) PhCH₂CO);
3,20-2,63 (m, 2 CH₂Ph).

MS. : 430 (M⁺, 2), 412 (2), 238 (9), 175 (8), 146 (13),
120 (95), 91 (100), 77 (12), 69 (27), 56 (32), 44
(47), 42 (39).

$C_{26}H_{26}N_2O_4$	: Ber.	C 72,54	H 6,09	N 6,51%
(430,49)	Gef.	" 72,61	" 6,05	N 6,49%

8.3. N-Benzoyl- α -phenyl-Ala-Phe (14bg)

Nach Vorschrift C wurden 100mg (0,23mmol) 11bg (DL)¹⁹⁾ und 129mg (2,3mmol) KOH in 1,5ml 50proz. Aethanol während 2,5 Std. umgesetzt; dabei isolierte man 90mg (94%) 14bg vom Smp. 88,1-88,3° (Diastereomerenverhältnis 83:17).

Wurde die Reaktion während 3,5 Std. durchgeführt, so wurde ein Diastereomerenverhältnis von 69:31 (¹H-NMR) bestimmt.

IR.(KBr) : 3380 (m), 3060 (m), 3040 (m), 2940 (m), 1740 (s), 1650 (s), 1510 (s), 1480 (s), 1450 (m), 1220 (m), 1190 (m), 720 (m), 705 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : *) 8,82 (br.s, COOH); 8,23' und 8,03 (2br.s, CONH); 7,90-6,83 (15 arom.H); 6,22 und 5,98 (2br.d, J=7, CONH); 6,87-4,53 (X-Teil eines ABX-Systems, α -CH); 3,33-2,70 (2x AB-Teil eines ABX-Systems, $\underline{CH}_2$ Ph); 2,03' und 1,87 (2s, (17:83), α -CH₃).

MS. : 416 (M⁺, --), 398 (1), 250 (5), 224 (26), 207 (8), 120 (9), 105 (100), 91 (9), 77 (33), 51 (6), 42 (5).

$C_{25}H_{24}N_2O_4$	: Ber.	C 72,10	H 5,81	N 6,73%
(416,46)	Gef.	" 72,33	" 5,69	" 6,78%

*) Die mit ' gekennzeichneten Signale bezeichnen ein Diastereomeres.

9. Synthese der 5,5-disubstituierten Hydantoine vom Typ 15

9.1. 5-(p-Methoxybenzyl)-5-methylhydantoin (15c)

Nach Vorschrift G wurden 5g (30mmol) 4-Methoxybenzylmethylketon, 13,7g (120mmol) Ammoniumcarbonat $\cdot$ H₂O und 4g (60mmol) Kaliumcyanid in 50ml 50proz. Aethanol umgesetzt. Man isolierte 6,5g (93%) 15c vom Smp. 193°.

IR.(KBr) : 3340 (m), 3220 (m), 3075 (w), 2940 (w), 1725 (s), 1715 (s), 1615 (w), 1515 (m), 1400 (m), 1305 (w), 1285 (m), 1255 (m), 1180 (m), 1040 (w), 760 (m), 665 (w).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,77 (br.s, 1 CONH); 7,18-6,7 (AA'BB'-System, (d₆-DMSO) J_{AB}=7, 4 arom.H); 3,68 (s, OCH₃); 2,78 und 2,54 (AB-System, J_{AB}=14, CH₂PhOCH₃); 1,27 (s, CH₃).

¹³C-NMR.(100MHz): 178,3 (s, C(4)O); 158,1 (s, C(2)O); 156,6, (d₆-DMSO) 131,1, 127,4 und 113,4 (6 arom.C); 63,4 (s, C(5)); 55,0 (qa, OCH₃); 42,2 (t, CH₂PhOCH₃); 24,1 (qa, C(5)CH₃).

MS. : 234 (M⁺, 5), 121 (100), 91 (12), 78 (14), 77 (19), 65 (8), 51 (15), 42 (31).

C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	: Ber.	C 61,53	H 6,02	N 11,96%
(234,26)	Gef.	" 61,43	" 5,87	" 11,76%

9.2. 5-(t-Butyl)-5-methylhydantoin (15d)

Ein Gemisch von 3g (30mmol) Pinakolin, 13,7g (120mmol) Ammoniumcarbonat $\cdot$ H₂O und 4g (60mmol) KCN in 50ml 50proz. Aethanol wurde nach Methode G behandelt; dabei isolierte man 4,44g (87%) 15d vom Smp. 217,8-218,7°.

IR.(KBr) : 3240 (m), 3100 (m), 3050 (m), 2960 (m), 1760 (s),
1730 (s), 1430 (m), 1370 (w), 1270 (w), 1220 (w),
1010 (w), 775 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 10,40 und 7,87 (2br.s, 2 CONH); 1,20 (s,
(d₆-DMSO) C(5)CH₃); 0,9 (s, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR.(100MHz): 178,3 (s, C(4)O); 157,0 (s, C(2)O); 67,1 (s,
(d₆-DMSO) C(5)); 36,4 (s, C(CH₃)₃); 24,9 (qa,
C(CH₃)₃); 19,2 (qa, C(5)CH₃).

MS. : 170 (M⁺, --), 155 (2), 114 (100), 83 (41), 57
(64), 42 (84), 41 (96).

C₈H₁₄N₂O₂ : Ber. C 56,45 H 8,29 N 16,46%
(170,22) Gef. " 56,71 " 8,04 " 16,62%

9.3. 5-Cyclopropyl-5-methylhydantoin (15e)

Nach Methode G wurden 8,98g (0,1mol) Methylcyclopropylketon, 45,64g
(0,4mol) Ammoniumcarbonat · H₂O und 13,9g (0,21mol) KCN in 150ml
50proz. Aethanol umgesetzt. Man isolierte 13,1g (77%) 15e vom Smp.
145,0-145,2° (Lit.⁶⁴) 147-148°).

IR.(KBr) : 3440 (m), 3210 (m), 2990 (m), 1775 (m), 1720 (s),
1400 (m), 1260 (m), 1025 (m), 910 (w).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,73 (br.s, 2 CONH); 1,33 (s, C(5)CH₃); 1,17-
(CDC1₃) 0,97 (t-ähnliches Signal, CH(CH₂)₂); 0,50-
0,13 (m, CH(CH₂)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 186,2 (s, C(4)O); 165,7 (s, C(2)O); 62,1 (s,
(d₆-DMSO) C(5)); 23,8 (qa, C(5)CH₃); 17,7 (d,
CH(CH₂)₂); 1,2 und 0,5 (2t, CH(CH₂)₂).

MS. : 154 (M⁺, --), 139 (20), 126 (48), 113 (75), 83
(42), 68 (53), 42 (100).

$C_7H_{10}N_2O_2$	: Ber. C 54,50	H 6,54	N 18,17%
(154,17)	Gef. " 54,38	" 6,59	" 17,99%

9.4. 5-(Benzyloxypropyl)-5-methylhydantoin (15k)

Ein Gemisch von 5g (30mmol) 5-(3-Hydroxypropyl)-5-methylhydantoin (65), 31,45g (30mmol) Benzylalkohol und 3,5g p-Toluolsulfonsäure in 100ml Toluol wurde während 24 Std. unter Rückfluss erhitzt (mit Wasserabscheider). Das Toluol wurde abdestilliert und der ölige Rückstand mit H_2O versetzt und gut durchmischt. Stehen lassen bei 0° ergab 6,14g (78%) 15k als kristallines Produkt.

IR.(KBr) : 3250 (m), 3040 (m), 2940(w), 2870 (m), 1765 (m), 1710 (s), 1430 (m), 1130 (m), 775 (m), 735 (m), 700 (m).

1H -NMR.(90MHz) : 8,75 und 6,31 (2br.s, 2 CONH); 7,30 (s, 5 arom. (CDCl₃) H); 4,49 (s, $\underline{CH_2}$ Ph); 3,50-3,44 (t-ähnliches Signal, $\underline{CH_2}$ -O-); 1,90-1,50 (m, $-\underline{CH_2CH_2}$ -C(5)); 1,42 (s, $\underline{CH_3}$ -C(5)).

^{13}C -NMR.(100MHz): 178,0 (s, C(4)O); 157,4 (s, C(2)O); 137,9, (CDCl₃) 128,2 und 127,5 (6 arom.C); 72,8 und 69,5 (2t, $\underline{CH_2}$ -O- $\underline{CH_2}$ Ph); 63,2 (s, C(5)); 34,4 (t, $\underline{CH_2}$ -C(5)); 23,9 (t, $\underline{CH_2CH_2CH_2}$ -O-); 23,5 (qa, $\underline{CH_3}$ -C(5)).

MS. : 262 (M^+ , 1), 171 (7), 156 (6), 155 (6), 113 (31), 91 (100), 77 (9), 57 (15), 42 (52).

$C_{14}H_{18}N_2O_2$	: Ber. C 64,10	H 6,92	N 10,68%
(262,30)	Gef. " 64,25	" 7,01	" 10,54%

10. Synthese der α,α -disubstituierten Aminosäuren vom Typ 16

Die folgenden Aminosäuren wurden infolge Schwierigkeiten bei der

Reinherstellung (vgl. dazu⁶⁶⁾) nicht vollständig charakterisiert (keine Elementaranalysen). Für die Charakterisierung der N-Acyl-derivate 10 siehe Kap. 5.

10.1. α -(4-Methoxybenzyl)-Ala (16c)

Nach Vorschrift H wurden 6,91g (29,5mmol) 15c hydrolysiert. Nach Umkristallisation aus Wasser wurden 5,62g (91%) 16c erhalten.

IR.(KBr) : 3150 (m), 2970 (s), 1600 (s), 1520 (s), 1400 (s), 1375 (m), 1330 (m), 1310 (m), 1260 (s), 1185 (m), 1130 (m), 1030 (m), 830 (m), 800 (w), 760 (m).

¹H-NMR.(200MHz) : 7,22-6,85 (AA'BB'-System, $J_{AB}=9$, 4 arom.H);
(d₃-MeOD) 3,77 (s, OCH₃); 3,21 und 2,86 (AB-System, $J_{AB}=14$, CH₂PhOCH₃); 1,43 (s, α -CH₃).

MS. : 209 (M⁺, 1), 164 (8), 121 (100), 91 (15), 88 (40), 77 (20), 42 (54).

10.2. α -(t-Butyl)-Ala (16d)

Nach Vorschrift H wurden 9,8g (57,6mmol) 15d hydrolysiert; dabei isolierte man nach Umkristallisation aus Methanol 6,98g (83%) 16d.

IR.(KBr) : 3070 (s), 2950 (s), 1590 (s), 1520 (s), 1400 (s), 1385 (s), 1360 (s), 1250 (w), 1180 (m), 1130 (m), 880 (w), 825 (m), 790 (w).

¹H-NMR.(90MHz) : 1,23 (s, α -CH₃); 0,97 (s, C(CH₃)₃).
(d₆-DMSO)

MS. : 145 (M⁺, --), 100 (40), 91 (57), 89 (100), 71 (46), 57 (24), 43 (71), 42 (60).

10.3. α -Cyclopropyl-Ala (16e)

Nach Vorschrift H wurden 10g (64,9mmol) 15e hydrolysiert; dabei isolierte man nach Umkristallisation aus Methanol/Aceton 8,13g (97%) 16e.

IR.(KBr) : 3450 (m), 3100 (m), 3020 (s), 1645 (s), 1600 (s),
1410 (s), 1400 (s), 1370 (m), 1305 (m), 1235 (m),
1155 (m), 1030 (m), 940 (w), 880 (m), 825 (m).

$^1\text{H-NMR}$.(90MHz) : 1,60 (s, $\alpha\text{-CH}_3$); 1,47-1,17 (qa-ähnliches
($\text{d}_3\text{-MeOD}$) Signal, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$); 0,93-0,63 (m,
 $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$).

10.4. α -(3-Benzoyloxypropyl)-Ala (16k)

Nach Vorschrift H wurden 3g (11,4mmol) 15k hydrolysiert. Man isolierte nach Umkristallisation aus Methanol/Aceton 2,46g (91%) 16k.

IR.(KBr) : 3440 (m), 3030 (m), 2850 (m), 1600 (s), 1580 (s),
1450 (m), 1400 (m), 1370 (m), 1310 (w), 1255 (w),
1120 (m), 735 (m), 695 (m).

$^1\text{H-NMR}$.(90MHz) : 7,30 (s, 5 arom.H); 4,40 (s, CH_2Ph); 3,50
($\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,23 (br.m, $\text{CH}_2\text{-O-Ph}$); 1,87-1,43 (br.m,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$); 1,28 (s, $\alpha\text{-CH}_3$).

MS. : 237 (M^+ , --), 192 (29), 146 (4), 128 (7), 91
(100), 88 (41), 84 (23), 65 (13), 57 (13), 42
(39).

11. Synthese der 4-Alkyl-4-methyl-2-imidazolin-5-one vom Typ 21

Für die Synthese der 2-Imidazolin-5-one 21ad/21ad' vgl. Kap. 6.6, für 21af/21af' Kap. 6.8.

11.1. (4R/S)-4-(t-Butyl)-4-methyl-1-((S)-1-dimethylcarbamoyl-2-phenyläthyl)-2-imidazolin-5-on (2lad/2lad')

Die Trennung von 200mg der Epimeren 2lad und 2lad' erfolgte an Kieselgel mit Aether und ergab 98mg 2lad (RS)^{*)} vom Smp. 102,3-103,8^o und 96mg 2lad' (SS) vom Smp. 118,3-121,1^o.

2lad: $[\alpha]_D^{25}(c=1,25 \text{ in } \text{CHCl}_3) = -105^{\circ}$; $R_F\text{-Wert} = 0,35$ Aether;
 $k' = 1,0$ Aether/Aethanol (93/7).

IR. (CHCl₃) : 2930 (s), 1715 (s), 1650 (s), 1645 (s), 1455 (m), 1395 (m), 1370 (m), 1325 (m), 940 (m).

¹H-NMR. (200MHz) : 7,30-7,14 (m, 5 arom.H); 5,34-5,26 (X-Teil eines ABX-Systems, CHCH_2Ph); 3,39-3,10 (AB-Teil eines ABX-Systems, CHCH_2Ph); 2,96 und 2,95 (2s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,38 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 0,90 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 0,78 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$).

¹³C-NMR. (100MHz) : 184,4 (s, $\text{C}(2)$ (vgl. ⁵¹)); 168,1 (s, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$); 158,0 (s, $\text{C}(5)$); 135,6, 129,0, 128,2 und 126,7 (6 arom.C); 73,6 (s, $\text{C}(4)$); 51,2 (d, H-(1')); 36,9 und 35,9 (2qa, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 36,7 (t, CH_2Ph); 35,6 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 24,7 (qa, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18,4 und 17,3 (2qa, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ und $\text{CH}_3\text{-C}(4)$).

MS. : 343 (M^+ , 1), 299 (2), 287 (100), 242 (29), 214 (67), 176 (26), 144 (11), 131 (12), 120 (24), 104 (36), 91 (77), 72 (64), 57 (39), 43 (38), 41 (56).

*) Diese aus Aether/Pentan erhaltenen Kristalle wurden für eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse verwendet (vgl. Kap. 4.4.1).

$C_{20}H_{29}N_3O_2$: Ber. C 69,93 H 8,51 N 12,24%
(343,46) Gef. " 69,76 " 8,73 " 12,04%

21ad': $[\alpha]_D^{20}(c=1,38 \text{ in } CHCl_3)=-120^{\circ}$; $R_F\text{-Wert}=0,28$ Aether;
 $k'=1,75$ Aether/Aethanol (93/7).

IR.($CHCl_3$) : 2930 (s), 1715 (s), 1650 (s), 1640 (s), 1455 (m),
1395 (s), 1370 (m), 1330 (m), 1265 (m), 1140 (m),
1095 (m).

$^1H\text{-NMR}$:(200MHz) : 7,26-7,18 (m, 5 arom.H); 5,32-5,25 (X-Teil
($CDCl_3$) eines ABX-Systems, $\underline{CHCH_2}Ph$); 3,45-2,96 (AB-
Teil eines ABX-Systems, $\underline{CHCH_2}Ph$); 2,93 und
2,88 (2s, $N(CH_3)_2$); 2,36 (s, $\underline{CH_3-C(2)}$);
1,19 (s, $\underline{CH_3-C(4)}$); 0,79 (s, $\underline{C(CH_3)_3}$).

$^{13}C\text{-NMR}$.(100MHz) : 184,5 (s, C(2)); 168,1 (s, $\underline{CON(CH_3)_2}$);
($CDCl_3$) 157,9 (s, C(5)); 136,1, 129,0, 128,3 und 126,7 (6
arom.C); 73,7 (s, C(4)); 52,0 (d, H-C(1')); 36,7
und 36,1 (2qa, $N(CH_3)_2$); 36,9 (t, $\underline{CH_2}Ph$);
35,8 (s, $\underline{C(CH_3)_3}$); 24,5 (qa,
 $\underline{C(CH_3)_3}$); 19,3 und 17,2 (2qa, $\underline{CH_3-C(2)}$
und $\underline{CH_3-C(4)}$).

MS.(CI) : 344 ($M^{\ddagger}+1$, 100).

$C_{20}H_{29}N_3O_2$: Ber. C 69,93 H 8,51 N 12,24%
(343,46) Gef. " 69,86 " 8,28 " 12,43%

11.2. (4R/S)-4-Isopropyl-4-methyl-1-((S)-1-dimethylcarbamoyl- 2-phenyläthyl)-2-imidazolin-5-on (21af/21af')

Die Synthese von 21af/21af' wurde unter 6.8 beschrieben. Die
Trennung von 180mg des Epimerengemisches an Kieselgel mit Aether
ergab 87mg 21af und 86mg 21af' als ölige Produkte.

2laf: $[\alpha]_D(c=1,055 \text{ in } \text{CHCl}_3) = -90,5^\circ$; $R_F\text{-Wert}=0,38$ Aether; $k'=1,4$
Aether/Aethanol (93/7).

IR.(CHCl_3) : 2975 (m), 2940 (m), 1725 (s), 1650 (s), 1495 (m), 1455 (m), 1400 (s), 1375 (m), 1330 (m), 1260 (m), 1090 (w), 1055 (w), 910 (w), 700 (w).

$^1\text{H-NMR}$.(90MHz) : 7,27 (s, 5 arom.H); 5,38-5,20 (X-Teil eines ABX-
(CDCl_3) Systems, CHCH_2Ph); 3,50-3,03 (AB-Teil eines ABX-
Systems, CHCH_2Ph); 2,97 (s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,39 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,87 (sp, $J=6,8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,91 und 0,74 (2d, $J=6,8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,83 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$).

$^{13}\text{C-NMR}$.(100MHz) : 184,7 (s, $\text{C}(2)$); 168,0 (s, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$); 158,6 (s,
(CDCl_3) $\text{C}(5)$); 135,6, 129,0, 128,2 und 126,7 (6 arom.C); 71,7 (s, $\text{C}(4)$); 51,4 (d, $\text{H-C}(1')$); 36,7 (t, CH_2Ph); 36,7 und 36,0 (2qa, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 34,0 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,7 und 16,8 (2qa, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$ und $\text{CH}_3\text{-C}(4)$); 16,4 (qa, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

MS. : 329 (M^+ , 4), 286 (11), 257 (10), 229 (22), 213 (45), 176 (100), 154 (47), 146 (36), 131 (19), 110 (32), 104 (24), 91 (21), 77 (15), 72 (82), 67 (29), 55 (31), 41 (38).

2laf': $[\alpha]_D(c=1,00 \text{ in } \text{CHCl}_3) = -141^\circ$; $R_F\text{-Wert}=0,28$ Aether; $k'=2,0$
Aether/Aethanol (93/7).

IR.(CHCl_3) : 2975 (m), 2940 (m), 1730 (s), 1660 (s), 1500 (m), 1460 (m), 1400 (s), 1335 (m), 1265 (m), 1090 (m), 1055 (m), 700 (w).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,27 (s, 5 arom.H); 5,38-5,20 (X-teil eines ABX-
(CDCl₃) Systems, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$); 3,60-2,95 (AB-Teil eines ABX-
Systems, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$); 2,93 und 2,90 (2s, $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$);
2,37 (s, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C}(2)$); 1,77 (sp, $\text{J}=6,8$, $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_3)_2$);
1,20 (s, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C}(4)$); 0,79 und 0,54 (2d, $\text{J}=6,8$,
 $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$).

¹³C-NMR.(100MHz): 184,9 (s, C(2)); 168,2 (s, $\underline{\text{CON}}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 158,6 (s,
(CDCl₃) C(5)); 136,1, 129,2, 128,4 und 126,8 (6 arom.C); 72,0 (s,
C(4)); 52,1 (d, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$); 37,0 (t, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$); 36,9
und 36,2 (2qa, $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 34,2 (d, $\underline{\text{CH}}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 21,4
und 17,4 (2qa, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C}(2)$ und $\underline{\text{CH}}_3\text{-C}(4)$); 16,6 und
16,4 (2qa, $\text{CH}(\underline{\text{CH}}_3)_2$).

MS. : 329 (M^+ , 6), 286 (10), 257 (12), 229 (31), 213 (39), 176
(100), 154 (68), 146 (39), 131 (15), 110 (15), 91 (14), 77
(12), 72 (43), 59 (21), 55 (18), 42 (22).

C. NUMERIERUNG DER SUBSTANZEN

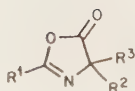
Für Verbindungen mit gleichem Grundgerüst, aber unterschiedlichem Substitutionsmuster wurde in dieser Arbeit eine systematische Numerierung eingeführt:

- Zahl : Grundgerüst
- 1. Buchstabe : "Acylrest" R^1
- 2. Buchstabe : " α -Substitution" R^2 und R^3

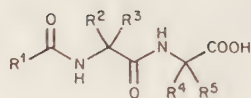
(In den Verbindungen vom Typ 11 und 14 handelt es sich bei den Substituenten R^4 und R^5 um -H bzw. $-\text{CH}_2\text{Ph}$ sofern sie nicht anders spezifiziert sind).

Grundgerüst	"Acylrest" R^1	" α -Substitution" R^2 R^3
<u>1</u>	<u>a</u> CH ₃	<u>a</u> CH ₃ CH ₃
	<u>b</u> Ph	<u>b</u> " CH=CH ₂
	<u>c</u> Ph-CH ₂	<u>c</u> " CH ₂ C ₆ H ₄ OCH ₃
	<u>d</u> Ph-CH ₂ -O	<u>d</u> " C(CH ₃) ₃
<u>2</u>		<u>e</u> " CH(CH ₂) ₂
		<u>f</u> " CH(CH ₃) ₂
		<u>g</u> " Ph
<u>10</u>		<u>h</u> " CH ₂ Ph
		<u>i</u> Ph CH ₂ CH=CH ₂
		<u>k</u> CH ₃ (CH ₂) ₃ OCH ₂ Ph
		<u>l</u> H CH(CH ₃) ₂
<u>11</u>		<u>m</u> " CH ₂ Ph
		<u>n</u> " Ph
<u>12</u>		

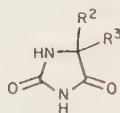
13



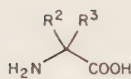
14



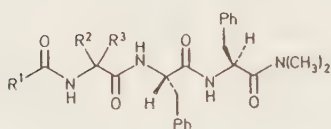
15



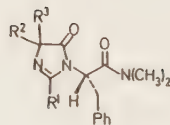
16



17



21



D. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) M. Rens & L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3765.
- 2) L. Ghosez & J. Marchand-Brynaert in "Iminium Salts in Organic Chemistry" (H. Böhme & H.G. Viehe, Editors), Vol. 9, Part I der Serie "Adv. in Organic Chemistry" (E.C. Taylor, Editor), Wiley-Interscience, New York 1976, S. 421.
- 3) H. Heimgartner "3-Amino-2H-azirine, neue Synthone für heterocyclische Verbindungen", Habilitationsschrift Universität Zürich 1979.
- 4) A. Hassner, C.A. Bunnell & K. Haltiwanger, *J. Org. Chem.* 43, 57 (1978); S. Chaloupka & H. Heimgartner, unveröffentlicht.
- 5) K. Dietliker, Dissertation Universität Zürich 1980.
- 6) K. Dietliker, U. Schmid, G. Mukherjee-Müller & H. Heimgartner, *Chimia* 32, 164 (1978).
- 7) H. Heimgartner, *Chimia* 33, 111 (1979); *Israel J. Chem.* 21, 151 (1981)
- 8) L. Ghosez, A. Demoulin, M. Henriët, E. Sonveaux, M. Van Meersche, G. Germain & J.-P. Declercq, *Heterocycles* 7, 895 (1977).
- 9) P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet & L. Ghosez, *Tetrahedron* 30, 3737 (1974).
- 10) B.P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 58, 1191 (1975).
- 11) B.P. Chandrasekhar, H. Heimgartner & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 60, 2270 (1977).

- 12) Th. Eicher & J.L. Weber, Topics in Current Chemistry 57, 1 (1975);
K.T. Potts & J.S. Baum, Chem. Rev. 74, 189 (1974).
- 13) Th. Eicher & J.L. Weber, Tetrahedron Lett. 1973, 1541 und 1974,
1381; Th. Eicher, J.L. Weber & G. Chatila, Liebigs Ann. Chem. 1978,
1203.
- 14) R. Rohde, Dissertation Universität Dortmund 1982.
- 15) Th. Eicher, F. Abdesaken, G. Franke & J.L. Weber, Tetrahedron Letters
1975, 3915.
- 16) F. Stierli, R. Prewé, J.H. Bieri & H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta
66, 1366 (1983).
- 17) S. Chaloupka & H. Heimgartner, Chimia 32, 468 (1978).
- 18) J.H. Bieri, J.J. Stezowsky & H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- 19) D. Obrecht, Dissertation Universität Zürich 1983.
- 20) C. Jenny, geplante Dissertation Universität Zürich.
- 21) A. Bärtsch, Diplomarbeit Universität Zürich 1984.
- 22) D. Obrecht, Diplomarbeit Universität Zürich 1980.
- 23) H.-D. Jakubke & H. Jeschkeit in "Aminosäuren, Peptide, Proteine",
Verlag Chemie, Weinheim 1982.
- 24) D.S. Jones, G.W. Kenner, J. Preston & R.C. Sheppard, J. Chem. Soc.
1965, 6227.
- 25) D. Obrecht & H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta 64, 482 (1981).
- 26) W. Steglich, Fortschr. Chem. Forsch. 12, 77 (1969).

- 27) N. De Kimpe, Persönliche Mitteilung.
- 28) J.S. Davies in "Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins", Vol. 4 (B. Weinstein, Hrsg.), Dekker New York 1971, S. 1.
- 29) W.E. Elios, J. Chem. Educ. 49, 448 (1972); K. Harada, Naturwiss. 57, 114 (1970); W. Thiemann, *ibid.* 61, 476 (1974).
- 30) T.L. Sourkes, Arch. Biochem. 51, 444 (1954).
- 31) K. Drauz, A. Kleemann & J. Martens, Angew. Chem. 94, 590 (1982).
- 32) B. Hoppe & J. Martens, Chemie in unserer Zeit, 2, 41 (1983); *ibid* 3, 73 (1983).
- 33) U. Schöllkopf, W. Hartwig, K.H. Pospischil & H. Kehne, Synthesis 1981, 966; U. Schöllkopf & H.J. Neubauer, *ibid.* 1982, 861.
- 34) K. Harada, Nature 206, 1354 (1965).
- 35) J. Turk, G.T. Panse & G.P. Marshall, J. Org. Chem. 40, 953 (1975).
- 36) J.A. Bajgrowicz, B. Cossec, Ch. Pigiere, R. Jacquier & Ph. Viallefont, Tetrahedron Lett. 1984, 1789.
- 37) S. Terashima, K. Achiwa & S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 13, 1399 (1965).
- 38) J.C. Sheehan & G.P. Hess, J. Am. Chem. Soc. 77, 1067 (1955).
- 39) P. Paul & G.W. Anderson, J. Am. Chem. Soc. 82, 4596 (1960).
- 40) E. Ware, Chem. Rev. 46, 403 (1950); L.H. Goodson, I.L. Honigberg, J.J. Lehman & W.H. Burton, J. Org. Chem. 25, 1920 (1960).
- 41) B. Kübel, P. Gruber, R. Hurnaus & W. Steglich, Chem. Ber. 112, 128 (1979).

- 42) C. Schotten, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 17, 2544 (1884); E. Baumann, ibid. 19, 3218 (1886).
- 43) R. Appel, G. Bäumer & W. Strüver, Chem. Ber. 108, 2680 (1975).
- 44) E. Erlenmeyer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 2036 (1900).
- 45) A. Kjaer, Acta Chem. Scand. 7, 889 (1953).
- 46) C. Gränacher & M. Mahler, Helv. Chim. Acta 10, 246 (1927); C. Gränacher & G. Gulbas, ibid. 10, 246 (1927).
- 47) T.N. Skuratovskaya, D.F. Mironova & G.F. Dvorko, Ukr. Khim. Zh. 40, 841 (1974); C.A. 82, 43698u.
- 48) M.T. Laplawy, D.S. Jones, G.W. Kenner & R.C. Sheppard, Tetrahedron 11, 39 (1960).
- 49) G.W. Kenner, J. Preston & R.C. Sheppard, J. Chem. Soc. 1965, 6239.
- 50) A. Mustafa, W. Asker, A.H. Harhash, M.A.E. Khalifa & E.M. Zayed, Liebigs Ann. Chem. 713, 151 (1968).
- 51) U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, I. Hoppe, W. Saenger & K. Lindner, Liebigs Ann. Chem. 1981, 439.
- 52) C. Still, M. Kahn & A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).
- 53) H. Joshua, C.M. Deber in "Chemistry and Biology of Peptides": Proceedings of the 3rd American Peptide Symposium, Boston (Ed. J. Meienhofer - Ann Arbor), Ann Arbor Science Publ. 1972, p. 67.
- 54) P. Müller & D.O. Rudin, Nature 217, 713 (1968); D.R. Martin & R.J.P. Williams, Biochem J. 153, 181 (1976); R.C. Pandey, J. Carter-Cook & K.L. Rinehard, J. Am. Chem. Soc. 99, 8469 (1977).
- 55) G. Jung, W.A. König, D. Liebfritz, T. Ooka, K. Janko & G. Boheim, Biochim. Biophys. Acta 433, 164 (1976).

- 56) R.C. Pandey, J. Carter-Cook & K.L. Rinehard, J. Am. Chem. Soc. 99, 5205 (1977).
- 57) R.C. Pandey, J. Carter-Cook & K.L. Rinehard, J. Am. Chem. Soc. 99, 5203 (1977).
- 58) G. Irscher, G. Bovermann, G. Boheim & G. Jung, Biochim. Biophys. Acta 507, 470 (1978).
- 59) G.R. Marshall, H.E. Bosshard, N.C. Eilers & P. Needleman in "Chemistry and Biology of Peptides": Proceedings of the 3rd American Peptide Symposium, Boston (Ed. J. Meienhofer - Ann Arbor). Ann Arbor Science Publ. 1972, p. 571.
- 60) Y. Paterson, S.M. Rumsey, E. Benedetti, G. Nemethy & H.A. Scheraga, J. Am. Chem. Soc. 103, 2947 (1981).
- 61) G.D. Smith, V.Z. Pletnev, W.L. Duax, T.M. Balasubramanian, H.E. Bosshard, E.W. Czerwinski, N.E. Kendrick, F.S. Mathews & G.R. Marshall, J. Am. Chem. Soc. 103, 1493 (1981).
- 62) F. Stierli, R. Prewé, J.H. Bieri & H. Heimgartner, Chimia 12, 435 (1984).
- 63) Ch.P. Rao, R. Nagaraj, C.N.R. Rao & P. Balaram, Biochemistry 19, 425 (1980).
- 64) V.F. Bystrov, S.L. Portnova, V.I. Tsetlin, V.T. Ivanov & Yu.A. Ovchinnikov, Tetrahedron 25, 493 (1969).
- 65) L.R. Overby & A.W. Ingersoll, J. Am. Chem. Soc. 73, 3363 (1951).
- 66) N. Lustig, H. Spiegelstein-Klarfeld, E. Schneider & N. Lichtenstein, Israel. J. Chem. 12, 757 (1974).
- 67) D. Obrecht & H. Heimgartner, Tetrahedron Letters 24, 1921 (1983).

- 68) M. Henriët, Dissertation Université catholique de Louvain 1979.
- 69) G. Gelbhard, Tetrahedron 32, 233 (1976).
- 70) C.J. Abshire & M. Ostiguy, J. Med. Chem. 19, 965 (1976).
- 71) J.J. Ellington & I.L. Honigberg, J. Org. Chem. 39, 104 (1974).
- 72) T.A. Connors & J.C. Ross, J. Chem. Soc. 1960, 2119.

ZWEITER TEIL

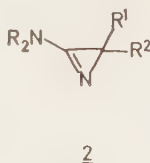
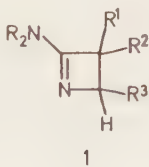
SYNTHESE UND REAKTIONEN VON 2-AMINO-1-AZETINEN

A. THEORETISCHER TEIL

1. EINLEITUNG

1.1. 2-Amino-1-azetine

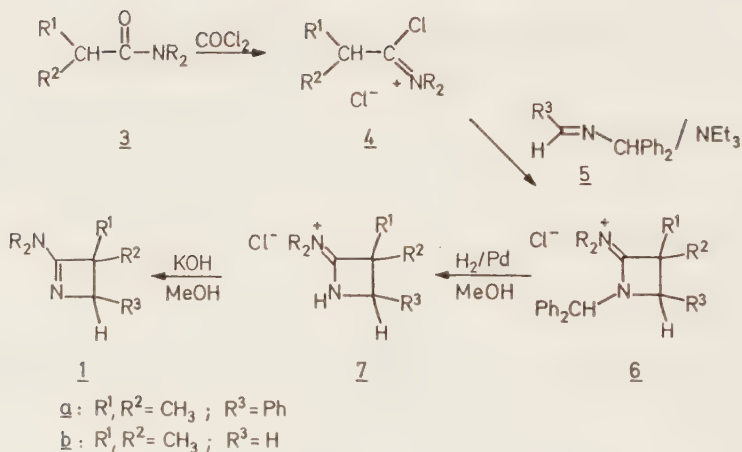
Viergliedrige, cyclische Amidine vom Typ 1 sind erst seit kurzem bekannt¹⁾.



Die Synthese dieser 2-Amino-1-azetine erfolgt gemäss Schema 1. Die N-Benzhydrylazetid-2-iminiumchloride 6 werden dabei leicht durch Reaktion der Amide 3 mit Phosgen und anschliessende Umsetzung der rohen Amid-chloride 4 mit einer Schiff'schen Base 5 und Triäthylamin erhalten^{*)}. Hydrogenolyse von 6 führt zu den N-unsubstituierten Azetidin-2-iminiumsalzen 7 die durch Behandlung mit KOH/MeOH in die gewünschten 2-Amino-1-azetine 1 überführt werden.

*) Bei der Nacharbeitung der Synthese wurde darauf verzichtet, die Azetidin-iminiumsalze 6 gemäss¹⁾ in die entsprechenden Perchlorate zu überführen; vielmehr wurden die Verbindungen 6 aus MeOH umkristallisiert und als Chloride charakterisiert. Die Struktur von 6a ist durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse bestimmt worden (vgl. Kap. 3).

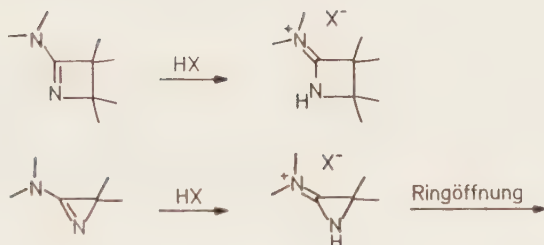
Schema 1



Die Basizität von 2-Amino-1-azetinen 1 ($\text{pK}_b = 2,8^{(2)}$) ist vergleichbar mit derjenigen offenkettiger Amidine mit gleichem Substitutionsmuster. Sie ist aber deutlich grösser als diejenige von 3-Amino-2H-azirinen 2 ($\text{pK}_b = 7,1$ mit $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3$)^{*)}. Daher verlaufen auch Umsetzungen mit Protonensäuren in beiden Fällen unterschiedlich (Schema 2). Die Protonierung von 1 ergibt stabile Azetidin-iminiumsalze, während die Protonierung von 3-Amino-2H-azirinen zu offenkettigen Produkten führt (vgl. 1. Teil dieser Arbeit, Kap. 1.2.1).

*) Die geringere Basizität der 2H-Azirine 2 im Vergleich zu den nichtgespannten Amidinen bzw. weniger gespannten 2-Amino-1-azetinen kann mit der Modellvorstellung von unterschiedlicher Hybridisierung des endocyclischen Stickstoffatoms erklärt werden (vgl. dazu⁴⁾).

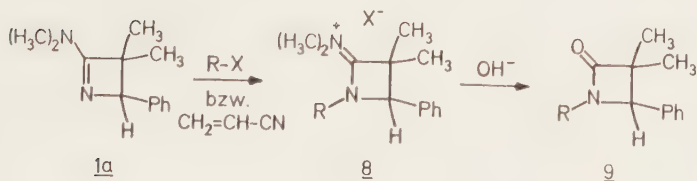
Schema 2



1.2. Reaktionen von 2-Amino-1-azetinen

Im Gegensatz zu den 3-Amino-2H-azirinen (vgl. Lit.⁴⁾ und 1. Teil dieser Arbeit, Kap. 1.2) sind bisher nur vereinzelte Reaktionen mit den Azetinen 1 beschrieben worden. So reagieren diese z.B. mit Acyl- und Alkylhalogeniden sowie mit Michael-Akzeptoren zu N-substituierten Azetidin-2-iminiumsalzen 8, die bei hydrolytischer Aufarbeitung N-substituierte Azetidinone 9 liefern^{1,2)} (Schema 3).

Schema 3



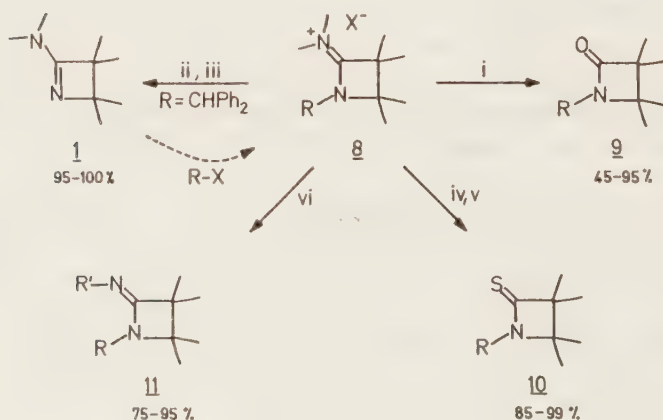
- | | |
|---|----------------|
| a) : R=CH ₃ | (90% Ausbeute) |
| b) : R=CH ₂ CH=CH ₂ | (95% ") |
| c) : R=PhCO | (50% ") |
| d) : CH ₂ =CH-CN | (70% ") |

Auf diese Weise wurde ein neuer Zugang zu den biologisch interessanten β -Lactamen gefunden, deren wichtigste Vertreter, die Penicilline, mit ihrer antibiotischen Wirkung von besonderer Bedeutung sind⁵⁾.

Von präparativem Interesse ist die Möglichkeit, die Iminofunktion der Azetidin-2-iminiumsalze 8 zu modifizieren. Einen ersten Hinweis in dieser Richtung brachte die in Schema 3 aufgezeigte Tatsache, dass die basische Hydrolyse der Azetidin-2-iminiumsalze praktisch immer und in guten Ausbeuten zu den entsprechenden β -Lactamen führte. Inspiriert durch dieses Resultat wurde versucht, anstelle des Sauerstoffs auch andere Heteroatome einzuführen.

In Schema 4 sind die Ergebnisse dieser Versuche wiedergegeben²⁾:

Schema 4



i : 1N NaOH/CH₂Cl₂ oder DMSO

ii : H₂, Pd-C/MeOH

iii : KOH/MeOH oder DBN/Et₂O

(DBN=1,5-Diazabicyclo(4.3.0)-non-5-en)

iv : NaHS/H₂O/Aceton, dann

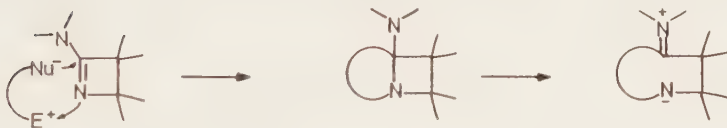
v : MeCOCl/Pyridin

vi : R'NH₂/CH₂Cl₂

Somit lassen sich ausgehend von Azetidin-2-iminiumsalzen einfach und in guten Ausbeuten β -Lactame, Thio- β -lactame sowie Imino- β -lactame gewinnen.

Auf eine bisher nicht untersuchte Reaktionsmöglichkeit der 2-Amino-1-azetidine, die auf einer N(1)-C(2)-Ringöffnung beruht und die gemäss Schema 5 zu grösseren Heterocyclen führt, soll im Kapitel 2.2 dieser Arbeit näher eingegangen werden.

Schema 5

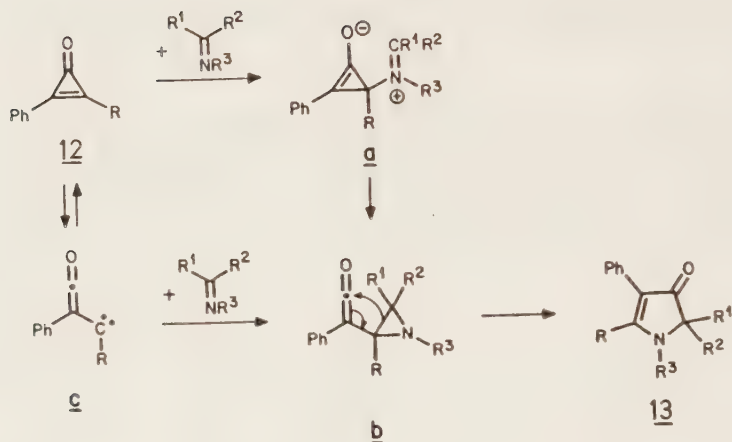


2. ADDITIONSREAKTIONEN VON 2-AMINO-1-AZETINEN MIT CYCLOPROPENONEN⁶⁾

2.1. Problemstellung

Seit dem Erscheinen zweier Uebersichtsartikel über Synthese und Reaktionen von Cyclopropenonen^{7,8)} sind mehrere Arbeiten über ihre Umsetzungen mit Substraten, die C=N-Gruppierungen enthalten, publiziert worden⁹⁻¹³⁾ (vgl. dazu auch¹⁴⁾). So reagieren z.B. N-Methyl- und N-Phenylketimine¹¹⁾, sowie N,N-disubstituierte Benzamidine⁹⁾ mit Diphenylcyclopropenonen (12a, R=Ph) zu 2,3-Diphenyl-2-pyrrolin-4-onen 13 (R=Ph). N,N,N',N'-Tetraalkylguanidine liefern mit 12 2-Dialkylamino-4,5-diphenyl-3-azacyclopentadienone⁹⁾, deren Bildung durch Elimination einer Molekel Amin aus den primär entstandenen 2-Pyrrolin-4-onen vom Typ 13 erklärt wird. Für diese Reaktionen sind die beiden in Schema 6 skizzierten Reaktionsmechanismen diskutiert worden, welche die regioselektive Bildung der 2-Alkyl-3-phenyl-2-pyrrolin-4-one (13) bei der Umsetzung von Alkyl-aryl-cyclopropenonen mit Iminen¹¹⁾ erklären können.

Schema 6

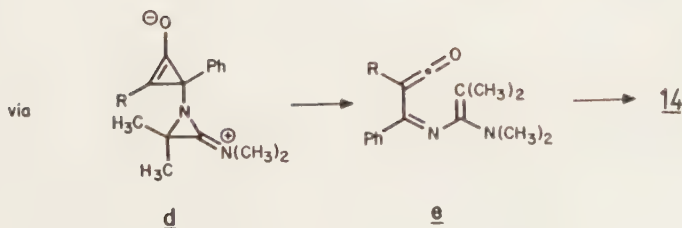
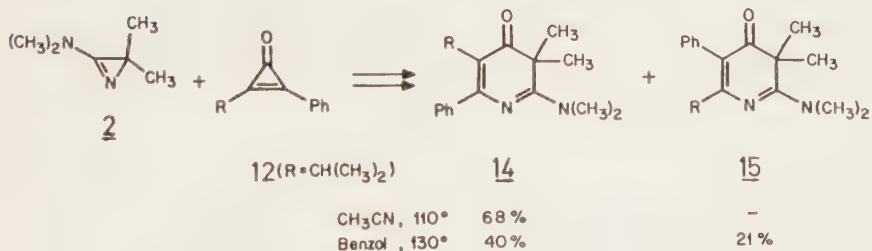


Im Fall, der sogenannten ladungskontrollierten Reaktion ($12 \rightarrow a \rightarrow b \rightarrow 13$)¹¹⁾, würde primär ein nucleophiler Angriff des Imin- (bzw. Amidin- oder Guanidin-) N-Atoms an das alkylsubstituierte C-Atom des Cyclopropenons erfolgen, welches aufgrund von CNDO/2-MO-Berechnungen¹⁵⁾ elektrophiler ist als das phenylsubstituierte C-Atom. Das so gebildete Zwitterion **a** könnte dann eine Umlagerung zum Aziridinylnketen **b**^{*)} eingehen, welches über eine Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung **13** bilden würde. Als alternativer Ketencarben-Mechanismus ($12 \rightarrow c \rightarrow b \rightarrow 13$) wurde eine Reaktion des zu **12** valenztautomerem Ketencarbens **c** postuliert¹¹⁾, welches dann mit der C,N-Doppelbindung des Imins zu **b** reagieren müsste. Die Regioselektivität der Additionsreaktion müsste hier durch die bevorzugte Bildung des durch Konjugation mit dem Phenylrest stabilisierten Ketencarbens, nämlich **c**, erklärt werden.

*) Das Auftreten einer Ketenzwischenstufe ist von Eicher et al.¹¹⁾ IR-spektroskopisch nachgewiesen worden.

Ueberraschenderweise wurde bei der Reaktion von 12 (R=Alkyl) mit 3-Amino-2,2-dimethyl-2H-azirinen vom Typ 2, unter allen Reaktionsbedingungen als Hauptprodukt das 4(3H)-Pyridon 14 (Schema 7) gebildet, das offensichtlich durch einen nucleophilen Angriff des Azirins an das phenylsubstituierte C-Atom von 12 gebildet wird¹³⁾ (vgl. auch Kap. 1.2.2 im 1. Teil dieser Arbeit). Als Reaktionsmechanismus wurde die Bildung des Zwitterions d, gefolgt von der Oeffnung der beiden dreigliedrigen Ringe zum konjugierten Keten e, formuliert. Letzteres würde dann durch einen electrocyclischen Ringschluss 14 liefern. Dieser Mechanismus entspricht der eingangs erwähnten ladungskontrollierten Reaktion mit offenkettigen Iminen und Amidinen unter umgekehrter Regioselektivität.

Schema 7

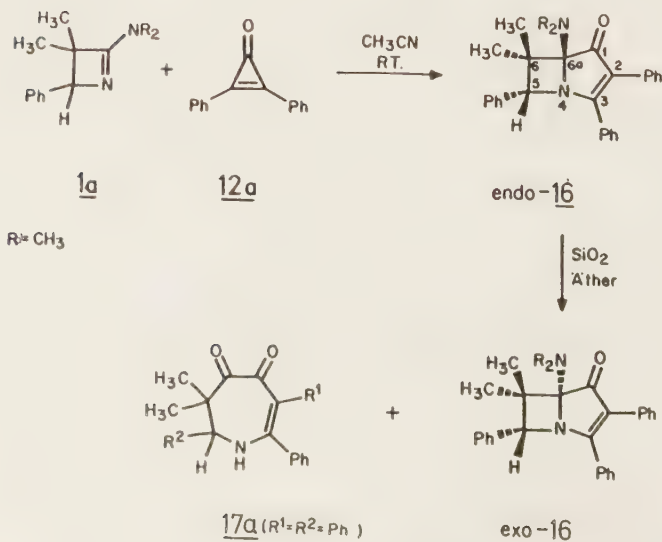


Es stellte sich nun die Frage, ob die entgegengesetzte Regio-selektivität der Additionsreaktion von 12 (R=Alkyl) mit cyclischen, dreigliedrigen Amidinen¹³⁾, im Vergleich zu derjenigen offenkettiger Imine¹¹⁾ spezifisch für Aminoazirine ist, oder auch mit anderen cyclischen Amidinen beobachtet werden kann (vgl. dazu¹⁶⁾). Aus diesem Grunde wurde die Reaktion von 2-Amino-1-azetinen 1 mit Cyclopropanonen 12 untersucht.

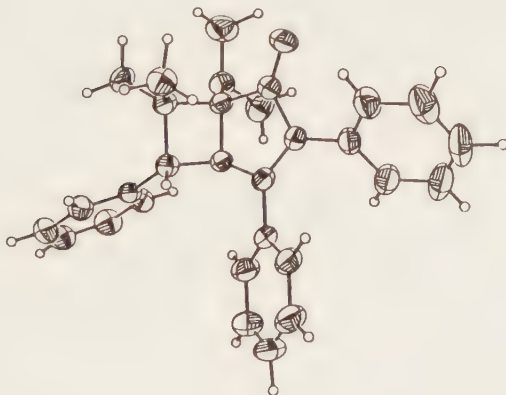
2.2. Eigene Arbeiten

Die Umsetzung äquimolarer Mengen von 2-Dimethylamino-3,3-dimethyl-4-phenyl-1-azetin (1a)²⁾ mit Diphenylcyclopropanon 12a in absolutem Acetonitril bei RT. lieferte nach 48 Std. laut DC ausschliesslich ein Produkt, nämlich das Azeto(1,2-a)pyrrol, endo-16 (Schema 8), das nach Chromatographie an Aluminiumoxid (Alox Woelm, neutral; Aether) und Umkristallisation aus Aether in 62% Ausbeute als gelbe Kristalle vom Smp. 139-142° erhalten wurde (Tabelle 1).

Schema 8



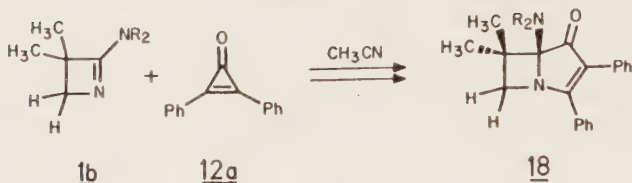
Beim Versuch, das Primärprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (Kieselgel 60, Merck; Aether) zu reinigen, isomerisierte sich endo-16 zu exo-16, welches ebenfalls in Form gelber Kristalle vom Zers.-Smp. 174-180° (Aether) anfiel (Tabelle 1; Ausbeute bez. auf endo-16 90%). Diese aus Aether erhaltenen Kristalle wurden für eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse verwendet (s. Fig. 1), welche den endgültigen Beweis für die Struktur exo-16 lieferte. Neben exo-16 wurden immer auch geringe Mengen des Hydrolyseproduktes 17a gebildet.



Figur 1. Molekelstruktur von exo-16

In analoger Weise setzte sich 2-Dimethylamino-3,3-dimethyl-1-azetin (1b) mit 12a zum Azeto(1,2-a)pyrrol 18 um, welches nach Chromatographie an Aluminiumoxid (Aether/Pentan 9:1) und Umkristallisation aus Aether in einer Ausbeute von 77% (Smp. 173°) erhalten wurde (Schema 9, Tabelle 1).

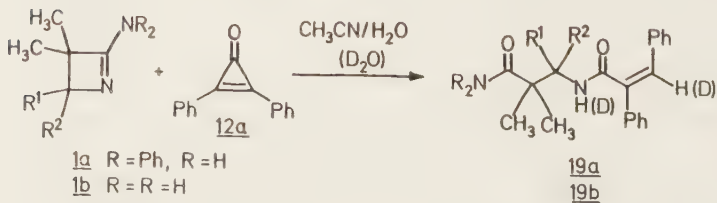
Schema 9



Wurde die Reaktion von 1b ($R^1, R^2 = \text{H}$) mit 12a in nicht absolutem Acetonitril durchgeführt, so konnte im Rohprodukt NMR-spektroskopisch neben 18 ein weiteres Produkt nachgewiesen werden. Die Wiederholung des Versuches in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) ergab in quantitativer Ausbeute ein ätherunlösliches, farbloses Produkt (Smp. $114\text{--}116^\circ$), bei dem es sich aufgrund der spektralen Daten um 2,2-Dimethyl-3-((Z)-2',3'-diphenylacrylamido)-propionsäure-dimethylamid^{*)} 19b handelt (Schema 10):

Das IR-Spektrum von 19b zeigt eine NH-Absorption bei 3395 cm^{-1} und drei intensive Amidbanden bei 1665 , 1620 und 1495 cm^{-1} . Im ^{13}C -NMR-Spektrum treten charakteristisch bei $175,6$ und $167,0\text{ ppm}$ zwei Amid-C-Signale auf, sowie ein d bei $135,9\text{ ppm}$, dafür fehlt das charakteristische C(6a)-Signal von 18.

Schema 10



*) Die Zuordnung der Z-Konfiguration wurde aufgrund von ^1H -NMR-Inkrementberechnungen vorgenommen.

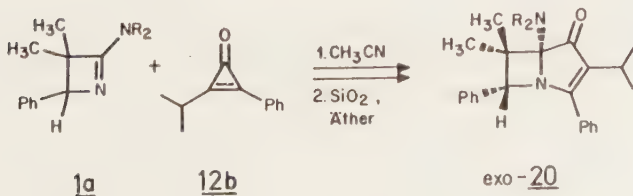
Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) weist u.a. bei 7,78 ppm ein s für das Vinyl-Proton, bei 6,57 ppm ein breites t für NH und bei 3,45 ppm ein d für $-\text{CH}_2-$ auf.

Wurde die Reaktion von 1b mit 12a in $\text{D}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) (Schema 10) ausgeführt, fehlt im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) sowohl das Vinyl-H als auch das Amin-H, während die $-\text{CH}_2$ -Gruppe als Singulett erscheint. (Eine Erklärung für diese Tatsache sowie zwei mögliche Reaktionsmechanismen werden in Kapitel 2.3 vorgeschlagen).

In analoger Weise setzt sich 1a mit 12a in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) um, wobei wiederum ein farbloses Produkt (19a) vom Smp. 147° resultiert.

Die Reaktion von 1a mit Isopropyl-phenyl-cyclopropenon 12b in absolutem Acetonitril unter Rückfluss lieferte laut DC und ^1H -NMR ein einziges (1:1)-Addukt, das sich bei der Chromatographie an Kieselgel (Aether) zu exo-20 (Schema 11, Tabelle 1) isomerisierte. Aufgrund der Ähnlichkeit der spektroskopischen Daten mit denjenigen von exo-20 und in Analogie zur Reaktion von 1a mit 12a kann angenommen werden, dass es sich beim primär gebildeten Produkt um das zu exo-20 isomere endo-20 handelte, welches sich aber aus dem Rohgemisch nicht kristallisieren liess. Aus diesem Grunde wurde das Rohprodukt in Aether gelöst und bei RT. mit Kieselgel behandelt. Auf diese Weise wurde exo-20 nach Umkristallisation aus Aether/Pentan in 50% Ausbeute erhalten (Smp. $102-103^\circ$).

Schema 11



$\text{R} = \text{CH}_3$

Dass sich die Isopropylgruppe in 20 an C(2) und die Phenylgruppe an C(3) befindet, wurde durch Entkopplungsexperimente im ^{13}C -NMR-Spektrum bestimmt:

Selektive Entkopplung der aromatischen Protonen (Einstrahlung bei 7,3 ppm) in exo-20 lieferte für C(1) ein d bei 208,7 ppm (^3J , 1, $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)=3$ Hz, $^4\text{J}(1, \text{CH}_3)=0$ Hz) und für C(3) ein t bei 175,2 ppm ($^3\text{J}(3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)=^3\text{J}(3, \text{CHPh})=2-3$ Hz, $^4\text{J}(3, \text{CH}_3)=0$ Hz). Bei der alternativen 3-Isopropyl-2-phenyl-Struktur müsste C(1) als s (nur noch ^4J -Kopplungen) und C(3) als komplexes m ($^2\text{J}(3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$, $^3\text{J}(3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ und $^3\text{J}(3, \text{CHPh})$) erscheinen.

Damit ist bewiesen, dass die stark bevorzugte - wenn nicht ausschliessliche - Additionsrichtung bei der Reaktion des Azetins 1a mit 12b derjenigen entspricht, die mit Aminoazirinen beobachtet wurde (s. Schema 7).

Bei der Behandlung einer ätherischen Lösung von endo-16 mit Kieselgel wurden, wie erwähnt, neben exo-16 auch immer etwa 10% des Hydrolyseproduktes 17 vom Smp. 214° (Aether) gebildet; das Verhältnis der Produkte betrug etwa 9:1.

Charakteristisch für das Hydrolyseprodukt 17a ist im IR-Spektrum (KBr) eine Carbonylbande bei 1713 cm^{-1} und eine weitere intensive Bande bei ca. 1610 cm^{-1} ; im ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3) u.a. das Auftreten von zwei Carbonylsignalen bei 210,3 und 193,9 ppm, sowie das Fehlen der Dimethylaminogruppe (^1H - und ^{13}C -NMR).

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde dem Hydrolyseprodukt die Struktur des 3,3-Dimethyl-2,6,7-triphenyl-2,3,4,5-tetrahydroazepin-4,5-dions (17a, $\text{R}^1, \text{R}^2=\text{Ph}$; Schema 12) zugeschrieben. Das Vorliegen einer monocyclischen Verbindung vom Typ 17a wird durch die H,H-Kopplung im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) bewiesen:

Das NH erscheint als d bei 6,00 ppm und H-C(2) als d bei 5,14 ppm ($\text{J}=6$ Hz); beim Schütteln mit D_2O verschwindet die NH-Absorption und bei 5,10 ppm tritt ein verbreitertes s auf.

Tabelle 1

Wichtige IR- und NMR-Daten der Azeto(1,2-a)pyrrole 16, 18 und 20^{*)}.

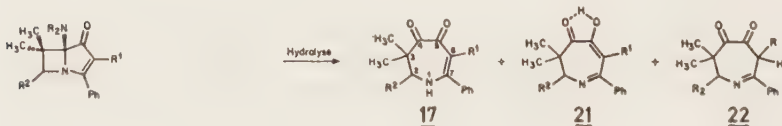
		endo- <u>16</u>	exo- <u>16</u>	<u>18</u>	exo- <u>20</u>
IR (KBr)	$\nu(\text{C=O})$	1666s	1665s	1670s	1670s
	$\nu(\text{C=C})$	1598, 1578	1597, 1579	1600, 1572	1602, 1583,
		1550m	1553m	1560m	1564
¹ H-NMR (CDCl ₃)	arom.H	7,6-6,7(m)	8,1-6,8(m)	7,6-7,0(m)	7,6-7,0(m)
	H-C(5)	5,01(s)	3,88(s)	3,60/2,80(2d)	3,70(s)
	N(CH ₃) ₂	2,52(s)	2,53(s)	2,47(s)	2,45(s)
	C(CH ₃) ₂	1,51/1,20(2s)	1,40/0,90(2s)	1,43/1,22(2s)	1,23/0,76(2s)
	$\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$				2,83(sp)
	$\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$				1,40/1,17(2d)
¹³ C-NMR (CDCl ₃)	C(1)	204,6(s)	205,3(s)	204,9(s)	208,7(s)
	C(2)	123,4(s)	123,3(s)	122,8(s)	128,8(s)
	C(3)	173,7(s)	176,2(s)	176,3(s)	175,2(s)
	C(5)	74,7(d)	74,7(d)	62,0(t)	73,6(d)
	C(6)	42,2(s)	41,0(s)	38,2(s)	39,9(s)
	C(6a)	90,6(s)	91,3(s)	92,8(s)	88,9(s)
	N(CH ₃) ₂	38,1(qa)	37,9(qa)	38,0(qa)	37,8(qa)
	C(CH ₃) ₂	25,3/23,0(2qa)	28,1/21,1(2qa)	26,2/23,9(2qa)	28,2/20,2(2qa)
	$\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$				25,5(d)
	$\text{CH}(\underline{\text{CH}_3})_2$				21,1/21,0(2qa)

*) Angabe der IR-Absorptionen in cm⁻¹, s=stark, m=mittel; chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren in ppm, bezogen auf internes TMS (=0 ppm), s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, qa=Quadruplett, sp=Septuplett und m=Multiuplett.

Die Verbindung 17a wurde auch bei der Hydrolyse von exo-16 mit 2N HCl in EtOH bei RT. gebildet. Bei längerer Reaktionszeit (ca. 20 Std.) entstand jedoch sowohl aus endo- als auch aus exo-16 quantitativ ein anderes Hydrolyseprodukt (Smp. 152-153⁰, Aether/Pentan), für das die zu 17a tautomere Struktur des 5-Hydroxy-3,3-dimethyl-2,6,7-triphenyl-3,4-dihydro-2H-azepin-4-ons (21a, R¹, R²=Ph); Schema 12) vorgeschlagen wird:

Im IR-Spektrum (KBr) treten intensive Banden bei 1746 (C=O) und 1602 cm⁻¹ (C=N, C=C) auf und im ¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃) erscheinen u.a. drei s bei tiefem Feld (205,2 (C(4)), 195,9 C(7)) und 148,0 ppm (C(5)). Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt ein breites s bei 11,4 ppm, das der OH-Gruppe zugeschrieben werden kann, welche eine intramolekulare H-Brücke zur benachbarten Carbonylgruppe ausbildet, sowie ein s bei 4,81 ppm für H-C(2).

Schema 12



<u>endo-16</u> (R ¹ , R ² =Ph)	SiO ₂ /Aether/H ₂ O	10%	---	---
	2N HCl/EtOH (20 Std., RT.)	---	>95%	---
<u>exo-16</u>	2N HCl/EtOH (20 Std., RT.)	---	86%	---
<u>18</u> (R ¹ =Ph, R ² =H)	SiO ₂ /Aether/H ₂ O	~9%	---	---
	2N HCl/EtOH (70 Std., RT.)	~30%	~7%	---
<u>20</u> (R ¹ =CH(CH ₃) ₂ , R ² =Ph)	2N HCl/EtOH (70 Std., RT.)	---	---	>95%

Unter den erwähnten Hydrolysebedingungen isomerisierte 17a langsam zu 21a; diese Isomerisierung erfolgte quantitativ beim Behandeln von 17a mit 2N äthanolischer NaOH bei RT.

Die saure Hydrolyse von exo-20 (2N HCl/EtOH, 70 Std., RT.) verlief ebenfalls quantitativ. Beim isolierten Produkt vom Smp. 165-166° (Aether) handelte es sich aufgrund der spektralen Daten um 6-Isopropyl-3,3-dimethyl-2,7-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-4,5-dion 22:

Das IR-Spektrum (KBr) zeigt zwei intensive Carbonylbanden bei 1737 und 1672 cm^{-1} und keine NH- oder OH-Absorptionen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum treten wieder drei Signale bei tiefem Feld auf (206,6, 196,4 ppm C(4), C(5) und 171,3 ppm C(7)); charakteristisch sind auch zwei d bei 80,3 (C(2)) und 52,7 ppm (C(6)). Das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) weist bei 5,01 ppm ein s für H-C(2), bei 4,86 ein d für H-C(6) und bei 2,85 ppm ein m für $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ auf. Durch Entkopplungsexperimente (Einstrahlung bei 2,8 $\rightarrow$ s bei 4,65 ppm bzw. bei 4,6 $\rightarrow$ sp bei 2,85 ppm) wurde das Strukturelement $\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bewiesen.

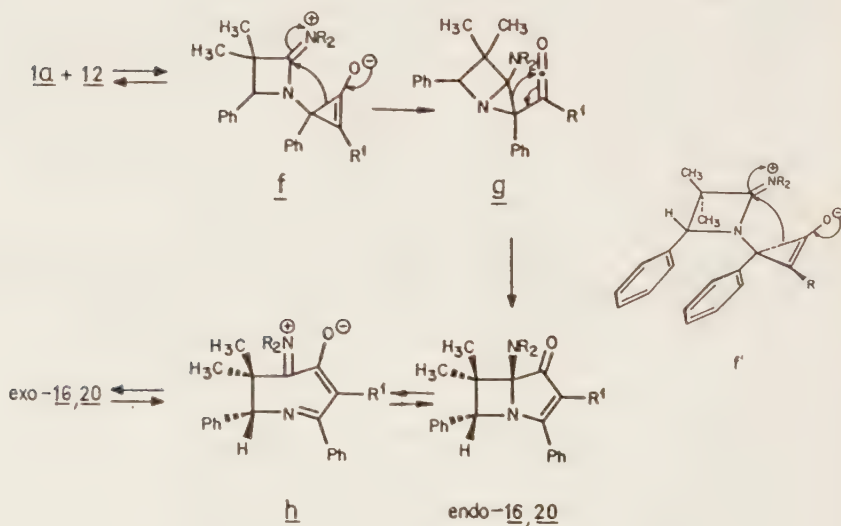
Auch bei der Hydrolyse von 18 wurden Azepinderivate gebildet, nämlich 17b und 21b ($\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{H}$; Schema 12). Das Verhältnis der beiden Produkte ist wiederum von der Reaktionszeit abhängig.

2.3. Diskussion

Wie erwähnt, reagieren 2-Amino-1-azetine vom Typ 1 mit Cyclopropanonen 12 zu bicyclischen 2-Pyrrolin-4-onen. Der in Schema 13 für diese Reaktion formulierte Mechanismus via das Zwitterion f und das Keten g entspricht - abgesehen von der Regiochemie - dem für die Umsetzung mit Iminen angegebenen Mechanismus¹¹⁾ (s. Schema 6). Bemerkenswert ist dabei, dass bei den Umsetzungen des 4-Phenylazetins 1a im Reaktionsgemisch als Primärprodukt jeweils nur das endo-Isomere (endo-16 bzw. endo-20) vorliegt, welches sich jedoch sehr leicht in die entsprechende exo-Verbindung umlagert. Diese Isomerisie-

rung, die offenbar säurekatalysiert ist, lässt sich problemlos über das monocyclische Zwischenprodukt f erklären, welches beim erneuten Ringschluss bevorzugt das thermodynamisch stabilere exo-Isomere bildet. Die unter den Reaktionsbedingungen bevorzugte Bildung des jeweiligen endo-Isomeren könnte auf der hydrophoben, stabilisierenden Wechselwirkung der zwei Phenylsubstituenten im zu f' (Schema 13) führenden Übergangszustand beruhen.

Schema 13

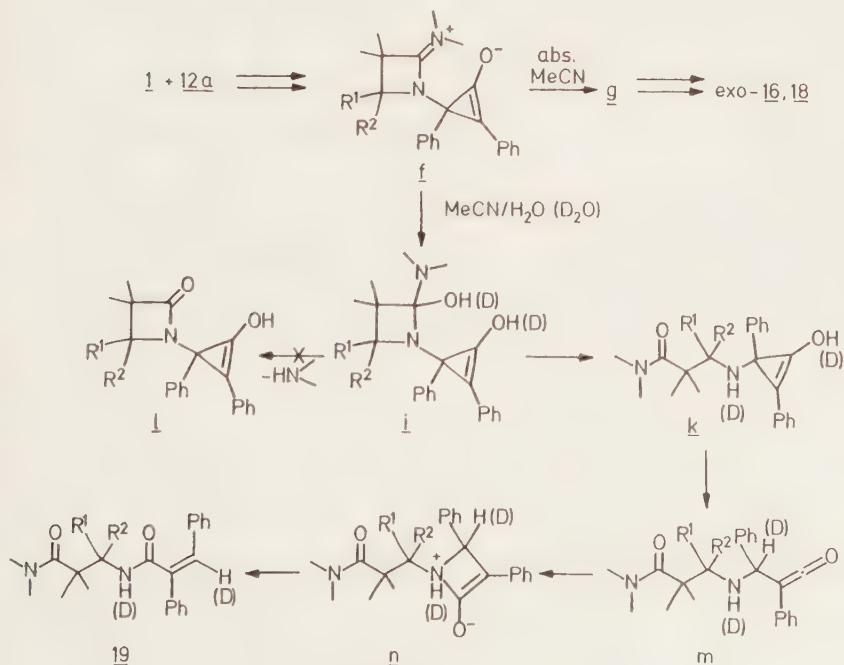


Bezüglich der Regioselektivität der Reaktion von 1a mit Isopropylphenylcyclopropenon 12b (Schema 11) gilt dasselbe, wie für die entsprechende Reaktion mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (2) (Schema 7), d.h. der nucleophile Angriff des Amidin-N-Atoms erfolgt - zumindest stark bevorzugt - am phenylsubstituierten C-Atom von 12b.

Der in Schema 13 formulierte Mechanismus für die Reaktion von 2-Amino-1-azetinen mit Cyclopropenonen wird auch durch die Versuche in wässrigem (resp. D₂O-haltigem) Acetonitril bestätigt. Die Bildung der Produkte vom Typ 19 kann ebenfalls aus dem Zwitterion f erklärt werden (Schema 14), welches mit H₂O resp. D₂O reagiert und zum cyclolartigen Produkt i führt. Dieses könnte prinzipiell zwei verschiedene Folgereaktionen eingehen:

- Abspaltung von Dimethylamin; unter Erhaltung des viergliedrigen Ringes würde das entsprechende β -Lactamderivat vom Typ 1 entstehen. Dieser Reaktionsweg wird normalerweise bei der Umfunktionalisierung von Azetidin-2-iminiumsalzen vorgefunden²⁾ (vgl. Schema 4).
- Spaltung der endocyclischen C-N-Bindung würde unter Ringöffnung das Amid k liefern.

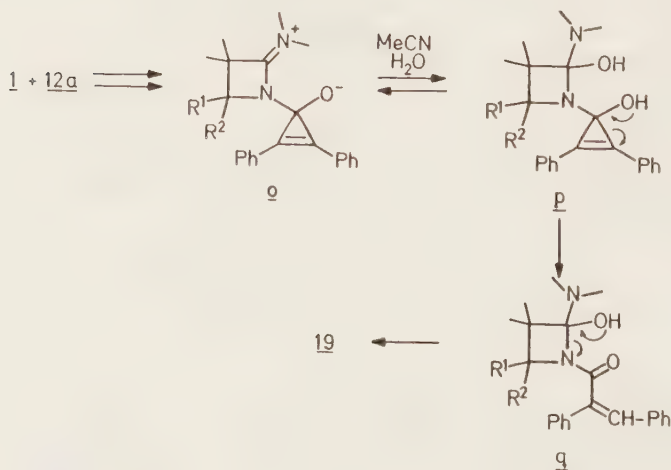
Schema 14



Tatsächlich wird der zweite Spaltungstyp beobachtet, der sowohl aus energetischen (freisetzen der Ringspannungsenergie) wie auch aus stereoelektronischen Gründen (Regel von Deslongchamps^{*)}) bevorzugt ist. Ringerweiterung des Cyclopropenol-Teils von k via das Keten m und das Azetinderivat n führt zum isolierten offenkettigen Diamid vom Typ 19, das formal als geschützte β -Aminosäure betrachtet werden kann.

Allerdings lassen sich für die Bildung von 19 aufgrund der vorliegenden Ergebnisse alternative Reaktionsmechanismen, wie z.B. der in Schema 15 formulierte, nicht ausschliessen.

Schema 15



*) Regel von Deslongchamps¹⁷⁾:
Spezifische Spaltung einer C,N-Bindung (oder C,O-Bindung) eines tetraedrischen Zwischenproduktes tritt auf, wenn die zwei anderen Heteroatome (O oder N), beide ein zur Abgangsgruppe antiperiplanar orientiertes freies Elektronenpaar haben.

Dabei könnte beispielsweise durch einen nucleophilen Angriff des Azetins 1 am Carbonyl-C-Atom ("Carbonyl-Typ") des Cyclopropenons 12a zum Zwischenprodukt o und nach Addition von H_2O zu p führen. Ringöffnung sowohl des drei- als auch des viergliedrigen Ringes würde dann via q das Produkt 19 liefern.

Die Hydrolysen der Azeto(1,2-a)pyrrol-Derivate zu den Azepin-derivaten 17, 21 und 22 verlaufen wahrscheinlich analog zur endo-exo-Isomerisierung ebenfalls via säurekatalysierte Ringöffnung zu h (Schema 13). Insgesamt handelt es sich bei der Reaktion der Azetine 1 zu den Azepinderivaten 17, 21 und 22 um eine Ringerweiterung um drei C-Atome. Formal können die Hydrolyseprodukte als ring-erweiterte β -Lactame betrachtet werden, wobei die drei Cyclopropenon-atome in die Lactambindung, d.h. zwischen Carbonylgruppe und N-Atom eingeschoben sind. Welches Tautomere (17, 21 oder 22) des Azepin-4,5-dionsystems bevorzugt gebildet wird, hängt offenbar sowohl von den vorhandenen Substituenten als auch von den Hydrolysebedingungen ab.

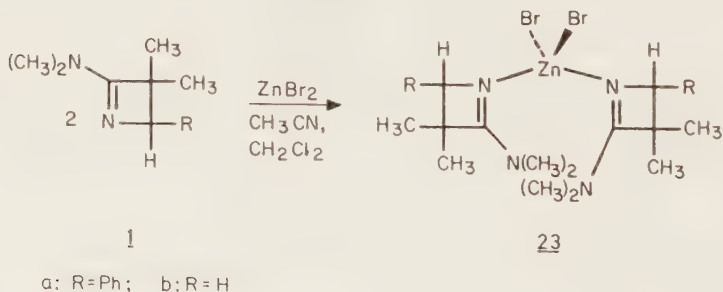
3. ZINK-KOMPLEXE VON 2-AMINO-1-AZETINEN¹⁸⁾

Im Zusammenhang mit Untersuchungen von Reaktionen gespannter Amidine mit Elektrophilen wurden auch 3-Amino-2H-azirine 2 mit Lewissäuren vom Typ MeX_2 umgesetzt. Dabei ist es gelungen, eine Reihe von Metallkomplexen der 3-Amino-2H-azirine zu isolieren und ihre Struktur mittels Röntgenkristallstrukturanalyse zu ermitteln (vgl. 1. Teil dieser Arbeit, Kap. 1.2.3).

Im folgenden sollen analoge Umsetzungen mit 2-Amino-1-azetinen 1 beschrieben werden.

Zur Bildung der Komplexe vom Typ 23 wurde jeweils eine Lösung der Aminoazetine 1 in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ (1:1) mit 0,5 Äquivalenten wasserfreiem ZnBr_2 versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss zwei Tage bei RT. gerührt. Anschliessend wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels abgedampft. Die ausgefallenen Kristalle erwiesen sich aufgrund der Elementaranalysen als (2:1)-Komplexe (Schema 16); die Ausbeuten betrugen 78% für 23a (R=Ph) bzw. 81% für 23b (R=H). Für den Strukturbeweis wurden aus $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ gewonnene Einkristalle von 23a einer Röntgenkristallstrukturanalyse unterworfen (Fig. 2).

Schema 16



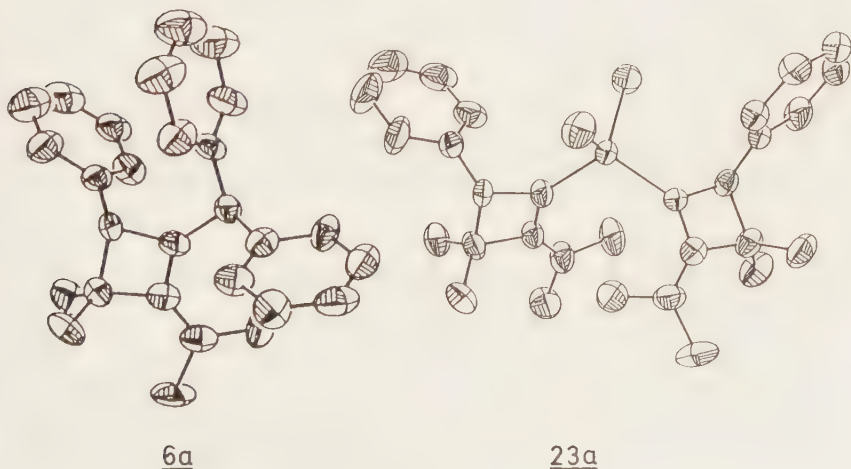
Die spektroskopischen Daten der Komplexe 23a und 23b sowie der entsprechenden Verbindungen vom Typ 1, 6 und 7 sind im experimentellen Teil wiedergegeben.

Während in den IR-Spektren der Amidine 1 die $(\text{C}=\text{N})$ -Absorption bei etwa 1610 cm^{-1} erscheint, ist sie für die Amidiniumsalze 6 und 7 (Schema 1) erwartungsgemäss nach grösseren Wellenzahlen verschoben ($1690\text{--}1720 \text{ cm}^{-1}$). Die $(\text{C}=\text{N})$ -Bande in den Zink-Komplexen 23 liegt zwischen den Werten der Verbindungen 6 und 7 bzw. 1, was mit der n-Donor-Eigenschaft des Zn-Atoms erklärt werden kann. In den ^1H -NMR-Spektren sind in den Salzen 6 und 7 - im Vergleich mit den entsprechenden Signalen von 1 - für alle nichtaromatischen Protonen deutliche Verschiebungen nach tieferem Feld zu beobachten, wobei die $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe jeweils als 2 Singulette absorbiert.

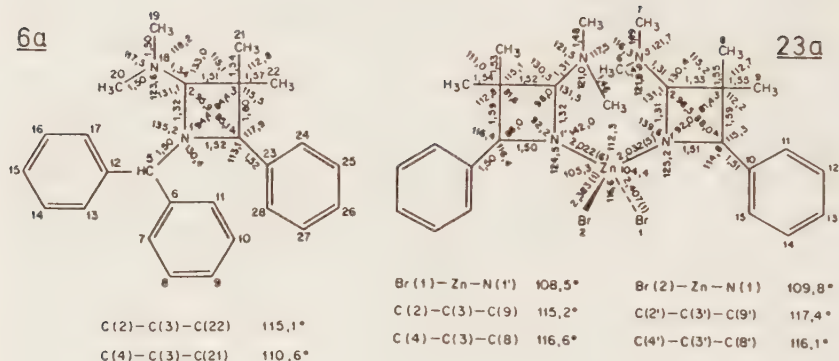
Auch der Zn-Komplex 1b weist im ^1H -NMR-Spektrum für die $-\text{CH}_2-$ und $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe Signale auf, die gegenüber 1b nach tieferem Feld verschoben sind, während die $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe praktisch unverändert bei 1,37 ppm erscheint.

Bei den NMR-Daten des Zn-Komplexes 23a fällt insbesondere die Verdopplung der Signale auf. Da auch nach mehrfachem fraktioniertem Umkristallisieren in den NMR-Spektren das Intensitätsverhältnis der paarweise auftretenden Signale unverändert blieb (ca. 1:1), die Kristallisation jedoch zu einem einheitlichen Produkt führte, kann angenommen werden, dass in Lösung zwei Konformere (Atropisomere) von 23a vorliegen. Im ^1H -NMR-Spektrum ist das Signal für $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ im Vergleich zu 1a ebenfalls nach tieferem Feld verschoben. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von 23a erscheinen die meisten Signale praktisch unverändert wie im freien Liganden 1a. Relativ deutlich nach tieferem Feld verschoben sind nur $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ($\Delta\delta=3-4$ ppm) und $\text{C}(4)$ ($\Delta\delta=\text{ca. } 1,5$ ppm). Dieser Befund ist in Übereinstimmung mit den Daten, die für das 7a entsprechende Perchlorat²⁾ bestimmt worden sind.

Figur 2



Figur 3



Zu Vergleichszwecken wurden aus $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ gewonnene Kristalle des Azetidin-iminiumchlorids **6a** ebenfalls einer Röntgenkristallstrukturanalyse unterworfen. Der Vergleich der viergliedrigen Ringe **6a** und **23a** (Fig. 2 und 3) zeigt, dass sie sich weder in den Bindungslängen noch in den Bindungswinkeln wesentlich unterscheiden. In beiden Strukturen ist die exocyclische C,N-Bindung gleich lang wie die endocyclische, was eine weitgehende Delokalisierung der positiven Ladung auf die beiden N-Atome nahelegt. Der Azetidinring ist in beiden Fällen eben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im kristallinen Zustand die viergliedrigen Ringe im Zinkbromidkomplex **23a** vergleichbar mit denjenigen der entsprechenden Azetin-iminiumsalze (z.B. **6a**) sind.

4. VERGLEICH ZWISCHEN 3-AMINO-2H-AZIRINEN UND 2-AMINO-1-AZETINEN

Wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits gezeigt wurde (vgl. auch Kap. 1 im 1. Teil dieser Arbeit), handelt es sich bei den 3-Amino-2H-azirinen **2** um sehr reaktive Verbindungen, deren Reaktivität vor allem durch die hohe Ringspannungsenergie (ca. 200 kJ/Mol) und die Basizität des Ringstickstoffatoms geprägt wird.

Alle Reaktionen von 2, mit Ausnahme der zu Komplexen führenden Umsetzung mit Lewis Säuren vom Typ MeX_2 , verlaufen unter Spaltung einer der drei Ringbindungen.

Die Resultate der Bemühungen, analoge Reaktionen mit 2-Amino-1-azetinen durchzuführen, sind in Tabelle 2 schematisch zusammengestellt.

Tabelle 2

Umsetzung von: mit	3-Amino-2H-azirin <u>2</u> ⁴⁾ (Spaltung)	2-Amino-1-azetin <u>1</u>
-Brönsted-Säuren	: Ringöffnungsprodukt (N(1),C(3))	Azetidin-iminiumsalze vom Typ <u>7</u>
-Carbonsäurechloriden	: Ringöffnungsprodukt (N(1),C(2))	Azetidin-iminiumsalze vom Typ <u>8</u>
-Metallsalzen	: Metall-Komplexe	Metall-Komplexe (s. Kap. 3)
-Cyclopropenonen	: Ringöffnungsprodukt (N(1),C(2))	Bicyclische Produkte (s. Kap. 2.2)
-Heterokumulenen (H_2S , $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, $\text{R}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$)	: 5-gliedrige Heterocyclen (N(1),C(2)) od. dipolare Heterocyclen (N(1),C(3))	keine resp. un- spezifische Reaktion bei erhöhter Temp.
-Thermolyse	: Ringöffnungsprodukt (C(2),C(3))	Ringöffnungsprodukt ²⁾ (C(3),C(4))
-Acetylen-diester	: Ringöffnungsprodukt (N(1),C(2)) und (N(1),C(3))	mehrere Produkte

Wie der Vergleich zeigt, sind die 2-Amino-1-azetidine 1 bezüglich Ringöffnungsreaktionen wesentlich weniger reaktiv. So reagieren sie mit Brönsted-Säuren resp. Carbonsäurehalogeniden zu den entsprechenden Azetidin-iminiumsalzen, die im Gegensatz zu den analogen Aziridin-iminiumsalzen, sehr stabil sind und kaum Folgereaktionen zeigen (Reaktionen von Azetidin-iminiumsalzen sind in Schema 4 wiedergegeben). Reaktionen von 1 mit Heterokumulenen (z.B. Schwefelkohlenstoff, Isothiocyanaten, Isocyanaten oder Ketenen) resp. Acetylenen verlaufen dagegen nur sehr schlecht resp. führen im Falle der Acetylene zu mehreren Produkten in schlechter Ausbeute.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 2-Amino-1-azetidine 1, aufgrund der geringeren Ringspannungsenergie, mit Ausnahme der Komplexbildung mit Metallsalzen, keine mit den 3-Amino-2H-azirinen 2 vergleichbare Reaktionen eingehen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Reaktion der Amidine 1 mit 2,3-Diphenylcyclopropenonen 12a in absolutem Acetonitril führte zu Azeto(1,2-a)pyrrolen 16 resp. 18 (Schema 8 und 9). Bemerkenswert ist dabei, dass bei der Reaktion von 1a mit 12a nur endo-16 gebildet wird. Bei der Behandlung mit Kieselgel in Aether isomerisierte endo-16 zum thermodynamisch stabileren exo-16 (Schema 8 und 13). Die Kristallstruktur von exo-16 wurde durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt. Die Reaktion von 1a mit 2-Isopropyl-3-phenyl-cyclopropenon 12b führte zu nur einem Produkt, welches wiederum mit Kieselgel in Aether zu exo-20 isomerisierte (Schema 11). Wahrscheinlich ist bei dieser Umsetzung ein nucleophiler Angriff des viergliedrigen Amidins an das phenylsubstituierte C-Atom von 12b.

Wurden die Reaktionen von 1a oder 1b mit 12a in H₂O/MeCN (1:1) ausgeführt, so isolierte man in ausgezeichneten Ausbeuten ein offenkettiges Produkt vom Typ 19 (Schema 10). Mögliche Bildungsmechanismen von 16, 18 und 19 werden in Kapitel 2.3 diskutiert.

Umsetzung der Azetine 1 mit ZnBr₂ in CH₂Cl₂/MeCN führte zu den tetrahedralen Bis(azetin)dibromo-Zink-Komplexen 23a bzw. 23b. Die Struktur von 23a wurde durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse bestimmt und mit der Struktur von 6a verglichen.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Bemerkungen

Vgl. dazu den experimentellen Teil, Kap. 1, im ersten Teil dieser Arbeit.

2. Synthese von 2-Amino-1-azetinen (1)

(Vgl. dazu Lit.^{1,2)}).

Die 2-Amino-1-azetine 1a und 1b wurden bereits beschrieben¹⁸⁾

3. Synthese der Azeto(1,2-a)pyrrole 16, 18 und 20

3.1. Endo-6a-dimethylamino-6,6-dimethyl-2,3,5-triphenyl-1-oxo-1,5,6,6a-tetrahydro-azeto(1,2-a)pyrrol (endo-16)

Eine Lösung von 330mg (1,63mmol) 1a und 336mg (1,63mmol) 12a⁷⁾ in 20ml abs. Acetonitril wurde während 15 Std. bei RT. gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann zur Trockene eingedampft und an einer Alox-N-Säule mit Aether chromatographiert. Umkristallisation aus Aether ergab 413mg (62%) endo-16 als gelbe Kristalle vom Smp. 139-142⁰.

IR.(KBr) : 2930 (m), 2775 (w), 1666 (s), 1598 (m), 1578 (m),
1550 (m), 1450 (m), 1360 (s), 1270 (m), 1225 (m),
1090 (m), 1010 (m), 820 (m), 770 (s), 760 (s), 720
(s), 595 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,60-6,70 (15 arom.H); 5,01 (s, H-C(5)); 2,52
(CDCl₃) (s, N(CH₃)₂); 1,51 und 1,20 (2s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 204,6 (s, C(1)); 173,7 (s, C(3)); 133,1-126,6
(CDCl₃) (18 arom.C); 123,4 (s, C(2)); 90,6 (s, C(6a)); 74,7
(d, C(5)); 42,2 (s, C(6)); 38,1 (qa, N(CH₃)₂);
25,3 und 23,0 (2qa, C(CH₃)₂).

MS. : 408 (M^+ , 11), 380 (38), 365 (37), 303 (16), 291 (34), 276 (91), 178 (100), 159 (54), 117 (55), 105 (11), 98 (49), 91 (36), 77 (16), 42 (21).

3.2. Exo-6a-dimethylamino-6,6-dimethyl-2,3,5-triphenyl-1-oxo-1,5,6,6a-tetrahydro-azeto(1,2-a)pyrrol (exo-16)

Ein Gemisch von 322mg (0,79mmol) endo-16 und 1,3g Kieselgel (Kieselgel 60, Merck) in 10ml Aether wurde während 3 Std. bei RT. gerührt. Anschliessend wurde der Aether über Nacht abgedampft. Das trockene, gelbe Kieselgel wurde auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und mit Aether/Pentan (6:4) eluiert. Man isolierte 287mg (89%) exo-16 vom Smp. 174-180° als gelbe Kristalle, sowie 30mg (10%) 17a vom Smp. 214° (siehe 5.1).

IR.(KBr) : 2935 (m), 1665 (s), 1597 (m), 1579 (m), 1553 (m), 1480 (m), 1447 (m), 1365 (s), 1245 (s), 1230 (s), 1208 (m), 1178 (m), 1090 (m), 1015 (m), 910 (m), 860 (m), 795 (m), 770 (s), 730 (s), 690 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 8,10-6,80 (15 arom.H); 3,88 (s, H-C(5)); 2,53 (CDCl₃) (s, N(CH₃)₂); 1,40 und 0,90 (2s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 205,3 (s, C(1)); 176,2 (s, C(3)); 139,4-126,8 (18 arom.H); 123,3 (s, C(2)); 91,3 (s, C(6a)); 74,7 (d, C(5)); 41,0 (s, C(6)); 37,9 (qa, N(CH₃)₂); 28,1 und 21,1 (2qa, C(CH₃)₂).

MS. : 408 (M^+ , 10), 380 (35), 365 (30), 303 (12), 291 (32), 276 (100), 178 (90), 159 (50), 117 (37), 105 (6), 98 (52), 91 (29), 77 (9), 42 (22).

C₂₈H₂₈N₂O : Ber. C 82,32 H 6,91 N 6,86%
(408,52) Gef. " 81,98 " 7,11 " 6,80%

3.3. 6a-Dimethylamino-6,6-dimethyl-2,3-diphenyl-1-oxo-1,5,6,6a-tetrahydro-azeto(1,2-a)pyrrol (18)

Ein Gemisch von 325mg (2,6mmol) 1b und 531mg (2,6mmol) 12a⁷⁾ in 20ml abs. Acetonitril wurden während 72 Std. bei RT. gerührt. Nach Chromatographie an Alox-N mit Aether/Pentan (9:1) und Umkristallisation aus Aether wurden 666mg (77%) 18 vom Smp. 173° erhalten.

IR.(KBr) : 2960 (m), 1720 (s), 1600 (m), 1582 (m), 1560 (m), 1450 (m), 1375 (s), 1257 (s), 1200 (m), 1165 (m), 1085 (m), 1022 (m), 998 (m), 810 (m), 775 (m), 730 (m), 695 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,60-7,00 (10 arom.H); 3,60 und 2,80 (2d, (CDCl₃) H₂-C(5)); 2,47 (s, N(CH₃)₂); 1,43 und 1,22 (2s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 204,9 (s, C(1)); 176,3 (s, C(3)); 131,3-126,6 (12 arom.H); 122,8 (s, C(2)); 92,8 (s, C(6a)); 62,0 (t, C(5)); 38,2 (s, C(6)); 38,0 (qa, N(CH₃)₂); 26,2 und 23,9 (2qa, C(CH₃)₂).

MS. : 332 (M⁺, 1), 303 (12), 289 (12), 276 (100), 227 (13), 178 (63), 165 (31), 98 (13), 91 (4), 77 (7), 71 (46), 42 (13).

C₂₂H₂₄N₂O : Ber. C 79,48 H 7,28 N 8,43%
(332,43) Gef. " 79,30 " 7,28 " 8,51%

3.4. Exo-6a-dimethylamino-6,6-dimethyl-3,5-diphenyl-2-isopropyl-1-oxo-1,5,6,6a-tetrahydro-azeto(1,2-a)pyrrol (exo-20)

Eine Lösung von 180mg (0,89mmol) 1a und 153mg (0,89mmol) 12b in 5ml abs. Acetonitril wurde während 24 Std. unter Rückfluss erhitzt.

Die Reaktionslösung wurde anschliessend eingedampft und das zurückbleibende Öl wie unter 3.2 behandelt. Dabei isolierte man nach Umkristallisation aus Äther/Pentan 167mg (50%) exo-20 vom Smp. 102-103°.

IR.(CHCl₃) : 2960 (m), 2930 (m), 1670 (s), 1602 (m), 1583 (m), 1564 (m), 1492 (m), 1160 (m), 1385 (s), 1090 (m), 1020 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,60-7,00 (10 arom.H); 3,70 (s, H-C(5)); 2,83 (CDCl₃) (sp, J=6,9, CH(CH₃)₂); 2,45 (s, N(CH₃)₂); 1,4 und 1,17 (2d, J=6,9, CH(CH₃)₂); 1,23 und 0,76 (2s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz) : 208,7 (s, C(1)); 175,2 (s, C(3)); 139,7-126,9 (CDCl₃) (12 arom.C); 128,8 (s, C(2)); 88,9 (s, C(6a)); 73,6 (d, C(5)); 39,9 (s, C(6)); 37,8 (qa, N(CH₃)₂); 28,2 und 20,2 (2qa, C(CH₃)₂); 25,5 (d, CH(CH₃)₂); 21,1 und 21,0 (2qa, CH(CH₃)₂).

MS. : 374 (M⁺, 4), 331 (10), 303 (27), 242 (77), 227 (100), 173 (13), 144 (19), 132 (22), 129 (48), 117 (26), 98 (21), 91 (27), 77 (11), 43 (23).

C₂₅H₃₀N₂O : Ber. C 80,17 H 8,07 N 7,48%
(374,51) Gef. " 80,24 " 8,01 " 7,66%

4. Synthese der 2,2-Dimethyl-3-((Z)-2',3'-diphenyl-acrylamido)-propionsäure-dimethylamide (19)

4.1. 2,2-Dimethyl-3-phenyl-3-((Z)-2',3'-diphenyl-acrylamido)-propionsäure-dimethylamid (19a)

Ein Gemisch von 130mg (0,64mmol) 1a und 133mg (0,64mmol) 12a in 5ml Acetonitril/Wasser (1:1) wurde über Nacht bei RT. gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit CH₂Cl₂/H₂O ausgeschüttelt und die organische Phase zur Trockene eingedampft.

Umkristallisation aus Aether/Pentan ergab 265mg (97%) 19a vom Smp. 147°.

IR.(KBr) : 3300 (m), 3070 (w), 3000 (w), 2940 (w), 1655 (s),
1600 (s), 1520 (m), 1495 (m), 1450 (m), 1395 (m),
1370 (m), 1330 (m), 1265 (m), 1115 (m), 715 (s),
695 (m).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,77 (s, C=CH); 7,53-6,90 (15 arom.H und CONH);
(CDCl₃) 5,20 (d, J=9, CHPh); 2,83 (s, N(CH₃)₂); 1,28
und 1,19 (2s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz) : 174,9 und 166,1 (2s, 2 CON); 139,2-127,2 (18
(CDCl₃) arom.C und 2 olef.C); 61,0 (d, CHPh); 46,9 (s,
C(CH₃)₂); 38,5 (qa, N(CH₃)₂); 25,4 und
24,3 (2qa, C(CH₃)₂).

MS. : 426 (M⁺, 2), 381 (8), 353 (3), 312 (49), 207
(100), 179 (78), 115 (12), 91 (4), 72 (16).

C₂₈H₃₀N₂O₂ : Ber. C 78,84 H 7,09 N 6,57%
(426,54) Gef. " 78,69 " 7,28 " 6,40%

4.2. 2,2-Dimethyl-3-((Z)-2',3'-diphenyl-acrylamido)-propionsäure- dimethylamid (19b)

Eine Lösung von 230mg (1,8mmol) 1b und 376mg (1,8mmol) 12a in 5ml Acetonitril/Wasser (1:1) wurde während 72 Std. bei RT. gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit CH₂Cl₂/H₂O ausgeschüttelt, die organische Phase zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Aether umkristallisiert. Es wurden 618mg (98%) 19b als farbloser Festkörper vom Smp. 114-116° isoliert.

IR.(KBr) : 3395 (m), 3060 (w), 2935 (m), 1665 (s), 1620 (s),
1495 (s), 1415 (m), 1370 (m), 1290 (m), 1205 (m),
1120 (m), 980 (w), 950 (m), 905 (s), 695 (m).

¹H-NMR.(60MHz) : 7,78 (s, C=CH); 7,50-6,93 (10 arom.H); 6,57
(CDCl₃) (br. t, J=6, CONH); 3,45 (d, J=6, H₂-C(3)); 2,90
(s, N(CH₃)₂); 1,27 (s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz) : 175,6 und 167,0 (2s, 2 CON); 135,9-128,0 (12
(CDCl₃) arom.C und 2 olef.C); 50,2 (t, H₂-C(3)); 43,4 (s,
C(CH₃)₂); 37,7 (qa, N(CH₃)₂); 22,6 (qa,
C(CH₃)₂).

MS. : 350 (M⁺,4), 306 (9), 278 (12), 238 (12), 222
(10), 207 (46), 179 (100), 178 (65), 121 (45), 105
(17), 91 (7), 77 (20), 72 (16), 51 (12).

C₂₂H₂₆N₂O₂ : Ber. C 75,39 H 7,48 N 8,00%
(350,45) Gef. " 75,18 " 7,48 " 8,12%

5. Hydrolyse der Azeto(1,2-a)pyrrole 16, 18 und 20

5.1. 3,3-Dimethyl-2,6,7-triphenyl-2,3,4,5-tetrahydroazepin-4,5-dion (17a)

a) durch Behandlung von endo-16 mit Kieselgel/Aether:
(Vgl. dazu 3.2)

b) durch saure Hydrolyse von endo-16:

Eine Lösung von 150mg (0,37mmol) endo-16 in 3ml 50proz. EtOH wurde mit 1,5ml 2N HCl während 15 Std. bei RT. behandelt, wobei ein gelber Festkörper ausfiel. Nach Neutralisation mit 2N NaOH wurde das Produkt abfiltriert, mit H₂O gewaschen und am HV. getrocknet. Nach Trennung an Kieselgel mit Aether/Pentan (3:2) isolierte man 67mg (48%) 17a vom Smp. 214⁰ (Aether) und 52mg (37%) 21a vom Smp. 152-153⁰ (Aether/Pentan).

17a:

IR.(KBr) : 3430 (m), 3290 (m), 3080 (w), 2970 (w), 1713 (m),
1610 (m), 1580 (m), 1535 (m), 1500 (s), 1480 (s),
1365 (m), 1295 (m), 1280 (m), 1130 (m), 770 (m),
750 (m), 700 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 7,53-6,93 (15 arom.H); 6,00 (br.d, J=6,9, NH);
(CDCl₃) 5,14 (d, J=6,9, H-C(2)); 1,16 und 1,10 (2s,
C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz) : 210,3 und 193,3 (2s, 2 CO); 165,1 (s, C(7));
(CDCl₃) 136,3-125,9 (18 arom.C); 111,8 (s, C(6)); 69,5 (d,
C(2)); 61,3 (s, C(3)); 23,3 und 15,7 (2qa,
C(CH₃)₂).

MS. : 381 (M⁺, 14), 353 (66), 277 (30), 249 (17), 220
(100), 178 (63), 132 (47), 117 (45), 105 (73), 91
(40), 77 (43), 51 (16).

C₂₆H₂₃NO₂ : Ber. C 81,86 H 6,08 N 3,67%
(381,45) Gef. " 81,81 " 6,23 " 3,75%

5.2. 5-Hydroxy-3,3-dimethyl-2,6,7-triphenyl-3,4-dihydro-2H-azepin (21a)

a) durch saure Hydrolyse von endo-16:

Hydrolyse von endo-16 (vgl. dazu 5.1 b)) während 20 Std. ergab in
96% Ausbeute 21a.

b) durch saure Hydrolyse von exo-16:

Hydrolyse von 95mg (0,23mmol) exo-16 in 3ml 50proz. EtOH mit 1,5ml
2N HCl während 20 Std. bei RT. ergab nach Neutralisation mit 2N NaOH,
Filtration und Trocknung am HV. 76mg (86%) 21a.

Wurde die Reaktionszeit verkürzt, so konnte neben 21a in geringen
Mengen auch 17a isoliert werden.

c) durch basische Hydrolyse von 17a:

Eine Lösung von 90mg (0,24mmol) 17a in 2ml 50proz. EtOH und 1ml 2N NaOH wurde während 12 Std. bei RT. gerührt. Nach Neutralisation mit 2N HCl und Filtration des ausgefallenen Festkörpers, isolierte man in quantitativer Ausbeute 21a vom Smp. 152-153° (Aether/Pentan).

IR.(KBr) : 3420 (m), 3240 (w), 3050 (w), 3020 (w), 2965 (w), 1746 (s), 1602 (s), 1573 (m), 1530 (m), 1460 (m), 1440 (m), 1382 (m), 1355 (m), 1327 (m), 1260 (s), 1210 (m), 1087 (s), 1026 (m), 738 (m), 700 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 11,40 (br.s, OH); 7,47-7,00 (15 arom. H); 4,81 (s, H-C(2)); 1,30 und 0,69 (2s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 205,2 (s, C(4)); 195,9 (s, C(7)); 148,0 (s, C(5)); 141,0-126,5 (18 arom.C); 107,9 (s, C(6)); 67,4 (d, C(2)); 48,3 (s, C(3)); 22,8 und 20,9 (2qa, C(CH₃)₂).

MS. : 381 (M⁺, 34), 221 (14), 178 (18), 132 (90), 117 (61), 115 (19), 105 (100), 91 (29), 77 (63), 51 (22).

C₂₁H₂₃NO₂ : Ber. C 81,86 H 6,08 N 3,67%
(381,45) Gef. " 81,99 " 6,15 " 3,38%

5.3. 3,3-Dimethyl-6,7-diphenyl-2,3,4,5-tetrahydroazepin-4,5-dion (17b)
und 5-Hydroxy-3,3-dimethyl-6,7-diphenyl-3,4-dihydro-2H-azepin (21b)

Hydrolyse von 60mg (0,18mmol) 18 in 3ml 50proz. EtOH und 1,5ml 2N HCl während 70 Std. bei RT. ergab laut DC ein Gemisch von mehreren Produkten. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2N NaOH neutralisiert und mit Aether ausgeschüttelt. Chromatographie der organischen Phase an einer Kieselgelsäule mit Aether/Pentan (4:1) lieferte die Hydrolyseprodukte 17b und 21b in Ausbeuten von ca. 30% resp. ca. 7%, die jedoch nicht analysenrein erhalten werden konnten.

17b:

IR.(CHCl₃) : 3430 (m), 3280 (w), 3005 (m), 2970 (m), 1715 (s),
1602 (s), 1580 (s), 1530 (s), 1510 (s), 1488 (s),
1427 (m), 1355 (s), 1298 (s), 1140 (m), 900 (m),
700 (s).

¹H-NMR.(90MHz)
(CDCl₃) : 7,37-6,90 (10 arom.H); 6,43 (br.t, NH); 3,67
(d, J=6, H₂-C(2), s bei Austausch mit D₂O);
1,21 (s, C(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz) : 208,8 und 190,3 (2s, 2 CO); 165,8 (s, C(7));
(CDCl₃+d₆-DMSO) 136,3-123,5 (12 arom.C); 106,8 (s, C(6)); 55,9
(s, C(3)); 53,6 (t, C(2)); 19,3 (s, C(CH₃)₂).

MS. : 305 (M⁺, 6); 277 (67), 220 (100), 193 (19), 178
(14), 165 (12), 118 (16), 104 (32), 90 (15), 77
(12), 51 (4).

21b:

IR.(CHCl₃) : 3620 (m), 3005 (m), 2980 (m), 2940 (m), 2900 (m),
1755 (m), 1612 (s), 1580 (m), 1530 (m), 1445 (m),
1390 (m), 1320 (m), 1265 (s), 1095 (s), 1050 (m),
880 (m), 700 (s).

¹H-NMR.(90MHz)
(CDCl₃) : 7,37-7,07 (10 arom.H); 3,06 (s, H₂-C(2));
1,18 (s, C(CH₃)₂).

MS. : 305 (M⁺, 29), 304 (26), 221 (45), 143 (18), 105
(100), 77 (38), 51 (7).

5.4. 6-Isopropyl-3,3-dimethyl-2,7-diphenyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azepin-4,5-dion (22)

Eine Lösung von 60mg (0,16mmol) 20a in 3ml 50proz. EtOH und 1,5ml 2N HCl wurde während 70 Std. bei RT. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2N NaOH neutralisiert und mit Aether/H₂O ausgeschüttelt. Aus der Aetherphase kristallisierte 22 vom Smp. 165-166° quantitativ aus.

IR.(KBr) : 3060 (w), 2960 (m), 2930 (m), 1737 (s), 1672 (s), 1597 (m), 1580 (m), 1495 (m), 1465 (m), 1447 (m), 1323 (m), 1285 (m), 1213 (m), 1111 (m), 990 (m), 812 (m), 708 (s).

¹H-NMR.(90MHz) : 8,07-7,90 (2 arom.H); 7,57-6,93 (8 arom.H); 5,01 (CDCl₃) (s, H-C(2)); 4,68 (d, H-C(6)); 2,85 (m, CH(CH₃)₂); 1,22 (s, C(CH₃)₂); 1,10 (d, CH(CH₃)₂).

¹³C-NMR.(100MHz): 206,6 und 196,4 (2s, C(4) und C(5)); 171,3 (s, C(7)); 138,0-127,1 (12 arom.C); 80,3 (d, C(2)); 52,7 (d, C(6)); 46,7 (s, C(3)); 29,9 (d, CH(CH₃)₂); 23,6, 21,8, 21,6 und 20,6 (4qa, 4 CH₃).

MS. : 347 (M⁺, 1), 319 (4), 305 (7), 242 (4), 132 (100), 117 (67), 115 (19), 105 (53), 91 (27), 77 (40), 51 (16), 41 (21).

C₂₃H₂₅NO₂ : Ber. C 79,50 H 7,25 N 4,03%
(347,44) Gef. " 79,33 " 7,31 N 3,95%

6. Synthese der Bis(2-Amino-1-azetin-N¹)dibromozink-Komplexe 23a und 23b

Die Komplexe 23a und 23b wurden bereits vollständig beschrieben¹⁸⁾.

C. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) J. Marchand-Brynaert, M. Moya-Portuguez, D. Lesuisse & L. Ghosez, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 173.
- 2) M.E. Moya-Portuguez, Dissertation Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, 1981.
- 3) M. Rens, Dissertation Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, 1973.
- 4) H. Heimgartner, Chimia 33, 111 (1979); idem., Israel J. Chem. 21, 151 (1981); s. auch H. Heimgartner, "3-Amino-2H-azirine, neue Synthone für heterocyclische Verbindungen", Habilitationsschrift, Universität Zürich, 1979.
- 5) A.K. Mukerjee & A.K. Singh, Tetrahedron 34, 1731 (1978).
- 6) F. Stierli, R. Prewé, J.H. Bieri & H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta 66, 1366 (1983).
- 7) K.T. Potts & J.S. Baum, Chem. Rev. 74, 189 (1974).
- 8) Th. Eicher & J.L. Weber, Topics Curr. Chem. 57, 1 (1975).
- 9) Th. Eicher, F. Abdesaken, G. Franke & J.L. Weber, Tetrahedron Lett. 1975, 3915.
- 10) Th. Eicher, G. Franke & F. Abdesaken, Tetrahedron Lett. 1977, 4067.
- 11) Th. Eicher, J.L. Weber & G. Chatila, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1203.
- 12) Th. Eicher & D. Krause, Tetrahedron Lett. 1979, 1213.

- 13) S. Chaloupka & H. Heimgartner, *Chimia* 32, 468 (1978); J.H. Bieri, R. Prewo & H. Heimgartner, *ibid.* 36, 7 (1982).
- 14) Th. Eicher, J.L. Weber & J. Kopf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1222; S. Chaloupka & H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 62, 86 (1979).
- 15) H.L. Ammon, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7093 (1973).
- 16) R. Rohde, Dissertation Universität Dortmund 1982.
- 17) P. Deslongchamps, *Tetrahedron* 31, 2463 (1975).
- 18) F. Stierli, R. Prewo, J.H. Bieri & H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 67, 927 (1984).
- 19) C.K. Ingold & C.L. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* 1933, 1493.
- 20) L. Ghosez & J. Marchand-Brynaert, in "Iminium Salts in Organic Chemistry", Eds. H. Böhme und H.G. Viehe (*Advances in Organic Chemistry*, E.C. Taylor, Vol. 9/1), Wiley-Interscience, New York, 1976, 421.
- 21) E.M. Smolin & L. Rapoport, in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. 13, Ed. A. Weissberger, Interscience Publ. Inc., New York, 1959, S. 473 ff.

DANK

Ich möchte allen, die mich bei der Ausführung dieser Arbeit unterstützt und zu deren Gelingen beigetragen haben, herzlich danken, insbesondere

Herrn H. Frohofer und seinen Mitarbeiterinnen für die gewissenhafte Ausführung der Mikroanalysen, optischen Drehungen und IR.-Spektren.

Frau A. Lorenzi und Herrn N. Bild für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn und seinen Mitarbeitern für die Messung der NMR.-Spektren und insbesondere Herrn Dr. R. Kunz für die sorgfältige und speditive Aufnahme der ¹³C-NMR.-Spektren.

Herrn E. Schöpp für die HPLC-Vorversuche.

Allen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe von PD Dr. H. Heimgartner, A. Bärtsch, A. Bandt, Th. Büchel, M. Schläpfer-Dähler, C. Jenny und P. Wipf sowie W. Huggenberg für die gute Zusammenarbeit.

Prof. Dr. M. Hesse für die grosszügige Unterstützung und für die Hilfe beim Antrag für ein Stipendium der Hans E. Schmid-Stiftung.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, dem Stipendienfonds der Basler chemischen Industrie und der Hans E. Schmid-Stiftung für die finanzielle Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 9. März 1953 wurde ich, Friedrich Franz Stierli, Bürger von Muri (AG), in Zürich geboren. Nach Absolvierung von sechs Jahren Primar- und drei Jahren Sekundarschule in Schlieren, besuchte ich während viereinhalb Jahren die Oberrealschule Rämibühl in Zürich, wo ich im Spätsommer 1974 mit dem Maturitätszeugnis Typus C abschloss. Nach zwei Semestern Medizinstudium an der Universität Zürich, immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1975/76 an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich mit Hauptfach Chemie. Nach Ausführung der Diplomarbeit unter der Leitung von Prof. Dr. M. Viscontini erlangte ich im November 1980 das Diplom als Naturwissenschaftler mit Hauptfach Organischer Chemie. Danach begann ich im Januar 1981 die vorliegende Dissertation bei PD Dr. H. Heimgartner die ich im Mai 1985 abschloss.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen und Praktika bei Frau Prof. V. Meyer und den Herren Dozenten und Lehrbeauftragten K. Bernauer, Ph. Christen, A.S. Dreiding, C.H. Eugster, H. Fischer, B. Gutte, H.-J. Hediger, H. Heimgartner, W. Heinzelmann, M. Hesse, R. Humbel, J.H.R. Kägi, W. Kündig, H. Labhart, W. Ludwig, H.R. Oswald, W. von Philipsborn, A. Salzer, A. Vasella, M. Viscontini, G. Wagnière.

